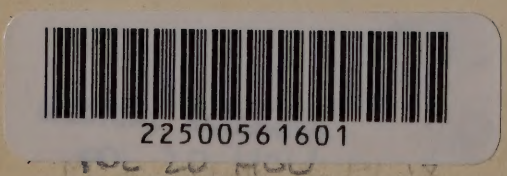
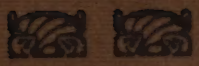

22500561601

Dr. Bernardo A. Houssay

# La Acción Fisiológica de los Extractos Hipofisiarios



BIBLIOTECA de la FACULTAD de CIENCIAS MEDICAS
BUENOS AIRES
UNIVERSITY COLLEGE LONDON

BUENOS AIRES —— 1918
Talleres Gráficos A. FLAIBAN
:: 747 - CALLE CERRITO - 747 ::

Homenaje del autor
B. A. Houssay

# LA ACCIÓN FISIOLÓGICA
## DE LOS
# EXTRACTOS HIPOFISIARIOS

DR. BERNARDO A. HOUSSAY

Profesor de Fisiología de la Universidad de Buenos Aires
(titular de la Facultad de Medicina Veterinaria y suplente de la Facultad de Medicina)
Jefe de sección del Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene
Miembro correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, de la Societat de Biología de Barcelona, etc.

# LA ACCIÓN FISIOLÓGICA

## DE LOS

# EXTRACTOS HIPOFISIARIOS

Talleres Gráficos A. FLAIBAN
Cerrito 747 - Buenos Aires

1918

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. WelMOmec
Call.
No.

# INTRODUCCIÓN

Este trabajo representa la prosecución de los estudios que he comenzado en 1907 y que en parte publiqué en mi tesis inaugural.

Escrito en marzo de 1915, no pudo imprimirse hasta que el Hon. Consejo Directivo de la Facultad de Medicina tuvo a bien subvencionar su publicación. Agradezco esta distinción, particularizándome con el doctor F. Velarde, por su desinteresada gestión.

La parte experimental ha sido realizada en los Laboratorios de Fisiología de las Facultades de Medicina y de Agronomía y Veterinaria, especialmente en el último, cuya dirección desempeño. Muchos puntos aquí tratados fueron temas de publicaciones anteriores, pero van agregados otros estudios aun inéditos. Hemos procurado hacer un trabajo completo, en cuanto nos fuera posible, y con la bibliografía cuidadosamente revisada.

Esta monografía es un trabajo de consulta más bien que una síntesis; sin embargo, en la mayor parte de los capítulos figuran conclusiones o resúmenes.

Es fácil comprender que en los puntos controvertidos, si no se hacen salvedades, nos atenemos como conclusiones a las de nuestros propios experimentos.

Siendo este un trabajo de Fisiología, hemos rehuído hablar de las aplicaciones terapéuticas, aunque nos hemos ocupado del asunto y será este el tema de un trabajo ulterior.

Próximamente hemos de publicar nuestras investigaciones sobre la hipófisis, hechas con otros métodos.

Dificultades considerables de distinto orden, felizmente cada vez menores, han entorpecido estos estudios. La falta de fondos especiales para investigaciones, que no existen entre nosotros, me ha obligado a costear la casi totalidad de estos estudios. Justo sería tratar de remediar esta anomalía con que tropiezan todos nuestros investigadores.

Debo decir que las publicaciones hechas en castellano no encuentran habitualmente acogida en la literatura mundial. Capítulo por capítulo podría señalar puntos que he estudiado y que algunos años después han sido tratados de nuevo sin mencionar, en la mayor parte de los casos, mis investigaciones. He procurado no hacer lo mismo con los trabajos de los demás, rebuscando insistentemente la literatura mundial hasta donde me resultó posible. Fué menester hacer venir numerosas revistas y libros para citar en lo posible de primera mano y no por simples comentarios.

No he de terminar sin agradecer a mis compañeros de los Laboratorios de Fisiología de las Facultades de Medicina y Veterinaria su constante buena voluntad y ayuda.

Ha colaborado en casi todas las investigaciones mi jefe de trabajo Dr. Giusti, y en algunos temas los doctores Trefogli, Beruti, Accame, R. Lahille, Maag, Romaña, Argañaraz, etc. A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

Debo manifestar mi agradecimiento a la casa Flaiban por la meticulosidad con que ha procurado corregir las pruebas, tarea tan difícil y pesada en esta clase de trabajos, y asegurar una impresión nítida.

# OBJETO DE LAS INVESTIGACIONES FISIOLÓGICAS CON EXTRACTOS DE ÓRGANOS

La idea fundamental del método reside en la suposición de que los extractos de un órgano contienen los productos específicos que él segrega, de modo que si al inyectar el extracto en los animales se originan una serie de síntomas, ellos serían reveladores de la acción que ejerce fisiológicamente el órgano estudiado. Así, si el extracto eleva la presión arterial, significaría que el órgano segrega fisiológicamente substancias hipertensoras.

Pero este método, enteramente empírico, no reposa sobre bases intachables. En efecto, se presume que existan substancias activas almacenadas, pero es posible y probable que muchas, si no la mayor parte de dichas substancias, sean eliminadas totalmente a la sangre o linfa, a medida que se van fabricando, sin que queden en depósito en el órgano productor.

Algunas son, por otra parte, tan alterables, que cabe pensar puedan desaparecer o transformarse en la misma glándula durante el intervalo que transcurre desde el momento de la muerte hasta que se prepara el soluto o extracto. Es también factible que al producirse la solución ocurran alteraciones o disgregaciones y los productos de descomposición tengan propiedades fisiológicas activas. Por fin, las substancias glandulares activas contenidas en el tejido pueden no disolverse en medio acuoso.

Por todas estas justificadas objeciones, se comprenderá que el método más fisiológico para estudiar las secreciones internas sería el de recoger la sangre o linfa aferente de los órganos, las que contendrían las substancias activas. Pero a más de las dificultades técnicas (para la hipófisis hay completa imposibilidad), la sangre o linfa así extraídas contendrán seguramente proporciones ínfimas de los principios activos, pues que si deben pasar por el órgano enormes cantidades de sangre o linfa en las 24 horas para arrastrar las substancias que son necesarias para el simple equilibrio fisiológico ¿qué puede esperarse encontrar en unos pocos centímetros de líquido?

A más, es posible que las secreciones internas estén enmascaradas en la sangre en combinaciones que sean desdobladas y fijadas de una manera específica desconocida por ciertos órganos o aparatos.

Según las dosis, pueden observarse efectos contradictorios u opuestos. Por vía bucal pueden obtenerse otros resultados que por vía venosa. ¿Cuál de estas acciones sería la fisiológica?

No estamos, pues, seguros de encontrar siempre en los extractos substancias específicas, ni de que las substancias activas que constatemos sean realmente productos específicos u hormones.

En efecto, para aceptar que son hormones es necesario probar: 1.º, que son segregados por el órgano a la sangre o linfa; 2.º, que sean productos específicos de ese órgano o sistema; 3.º, que tengan acciones específicas sobre determinados órganos o sistemas.

Con este concepto, la adrenalina puede aceptarse como un hormón, pues ella es segregada por las células de la substancia cromafina, pasa a la sangre y actúa de una manera específica sobre ciertas o determinadas funciones. Admítese generalmente también que la secretina, aún no aislada al estado de pureza, es un hormón, porque es segregada, al parecer, en el epitelio intestinal, existe en las venas eferentes y estimula específicamente al páncreas y, según la mayor parte de los autores, sólo al páncreas.

Al estudiar el método de las inyecciones de órganos, surge otra objeción fundamental que hace muy dudosos todos los resultados, y es que, junto con las substancias activas, si existen, inyectamos fuertes dosis de albúminas y sus derivados, que son tóxicas y producen una serie de síntomas propios capaces de oscurecer o invalidar todos los experimentos.

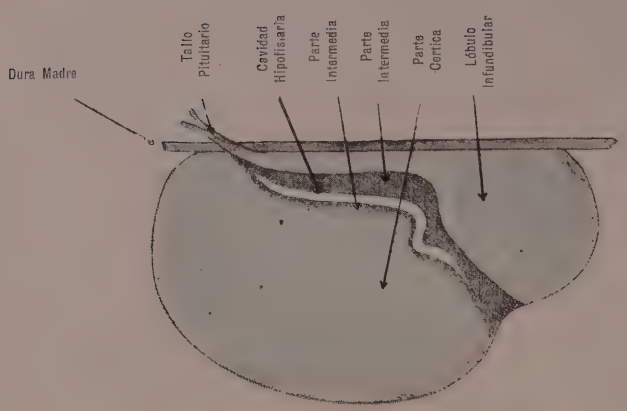



Fig. 1 — Hipófisis de buey, corte sagital (esquemático)

Fig. 2 — Oc. 2, Obj. 70 mm. Zeiss — *Hipófisis de vaca*, (corte frontal): *a*, Vaso sanguíneo; *b*, Envoltura fibrosa; *c*, Parte intermedia; *d*, Lóbulo nervioso o infundibular; *e*, Hendidura epitelial o hipofisiaria; *f*, Vesículas; *g*, Lóbulo epitelial o glandular.

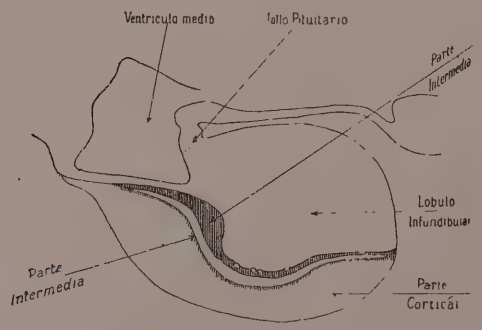



Fig. 3 — *Hipófisis de perro*, corte sagital (esquemático).

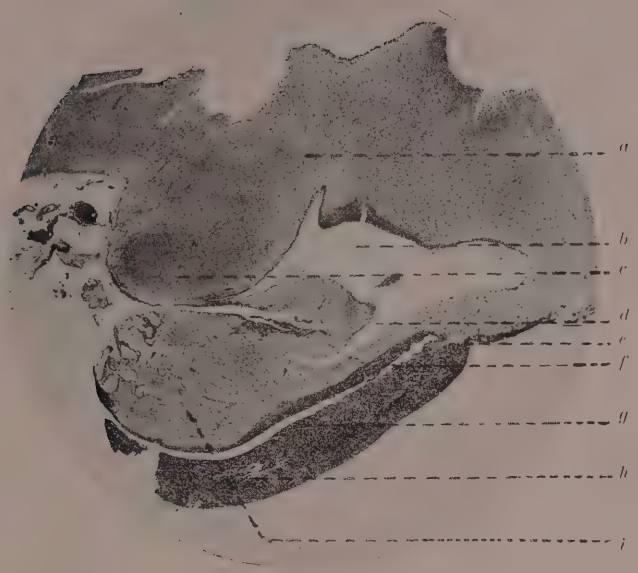



Fig. 4 — Obj. 1. Ocul. 70 mm. Zeiss—*Hipófisis de perro*: *a*, Cerebro; *b*, Tercer ventrículo; *c*, Tubérculo mamilar y tuber cinereum; *d*, Tallo pituitario; *e*, Envoltura epitelial del mismo; *f*, Hendidura epitelial o hipofisiaria; *g*, Vesículas; *h*, Lóbulo glandular; *i*, Lóbulo nervioso. — (La parte derecha de la figura es anterior y la izquierda es posterior)

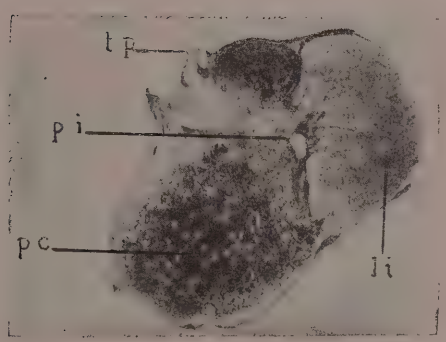



Fig. 5 — *Hipófisis humana*: *t p*, Tallo pituitario; *p i*, parte intermedia; *p c*, porción glandular; *l i*, lóbulo nervioso o infundibular, (según Prenant, Bouin et Maillard).

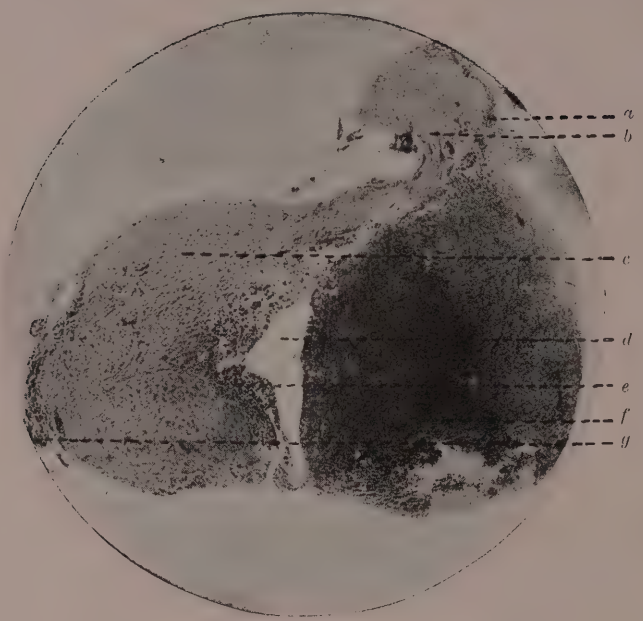



Fig. 6 — Oc. 2, Obj. 70 mm. Zeiss — *Hipófisis de cerdo: a,* Envoltura epitelial del tallo; *b,* Tallo pituitario; *c,* Lóbulo nervioso; *d,* Hendidura epitelial o hipofisiaria; *e,* Parte intermedia; *f,* Lóbulo glandular; *g,* Envoltura epitelial, — (C. Trefogli. 1915).

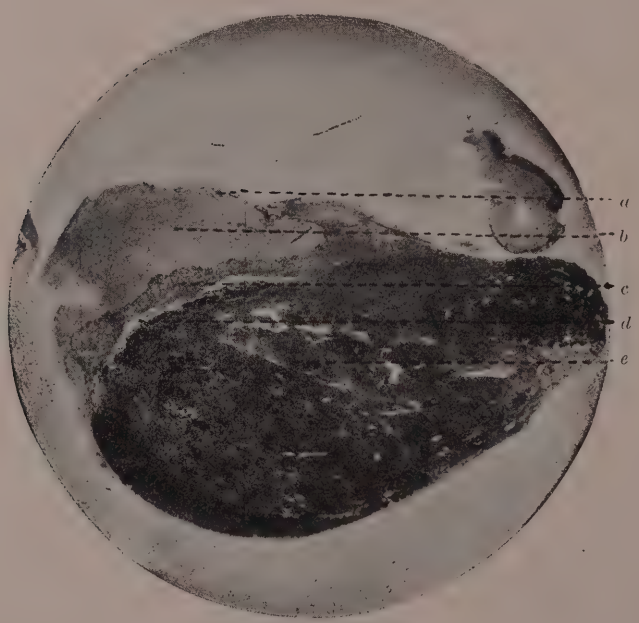



Fig. 7 — Oc. 2, Obj. 70 mm. Zeiss — *Hipófisis de oveja: a,* Cápsula fibro-conjuntiva; *b,* Lóbulo nervioso; *c,* Parte intermedia; *d,* Hendidura epitelial o hipofisiaria; *e,* Lóbulo glandular.

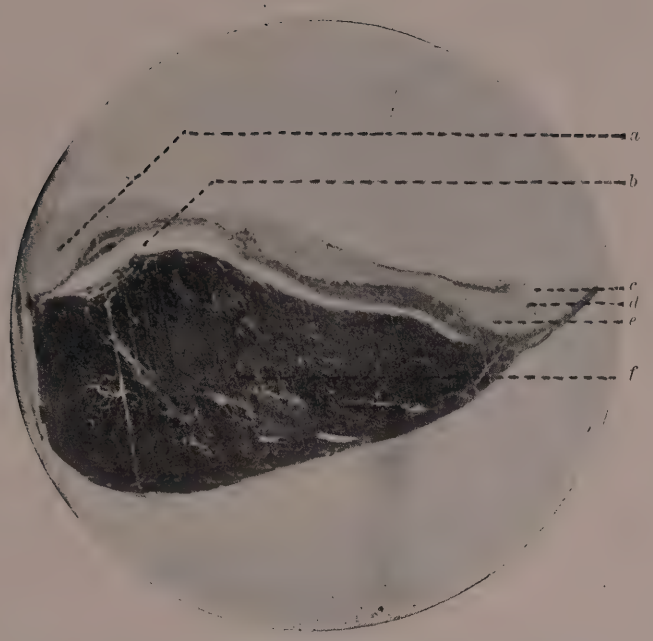



Fig. 8—Oc. 1. Obj. 70 mm. Zeiss — *Hipófisis de oreja: a,* Lóbulo nervioso; *b,* Hendidura epitelial o hipofisiaria; *c,* Tallo pituitario; *d,* Envoltura epitelial del tallo; *e,* Parte intermedia; *f,* Lóbulo glandular. — (C. Trefogli, 1915).

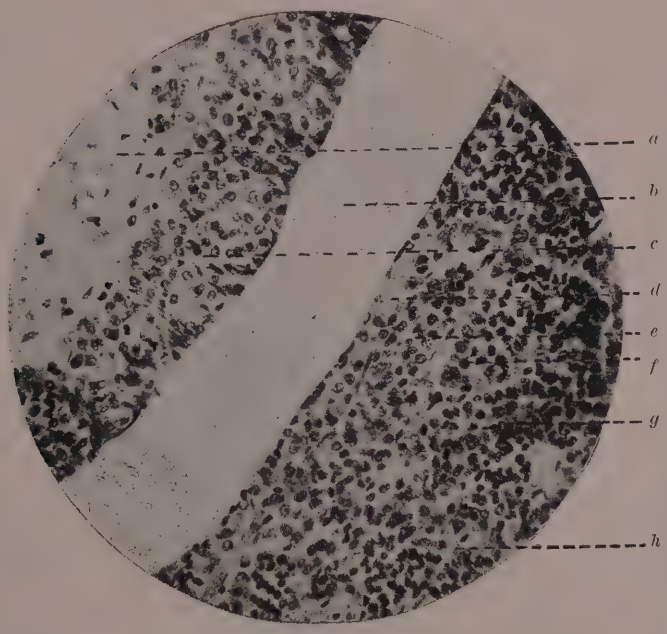



Fig. 9 — Oc. 4, Obj. 80 mm. Zeiss — *Hipófisis de perro (región interlobular) a,* Lóbulo nervioso; *b,* Hendidura epitelial o hipofisiaria; *c, d,* Parte intermedia. *e,* Células cromófobas; *f,* Células basófilas; *g,* Células acidófilas; *h,* Tabiques conjuntivos. — (C. Trefogli, 1915).

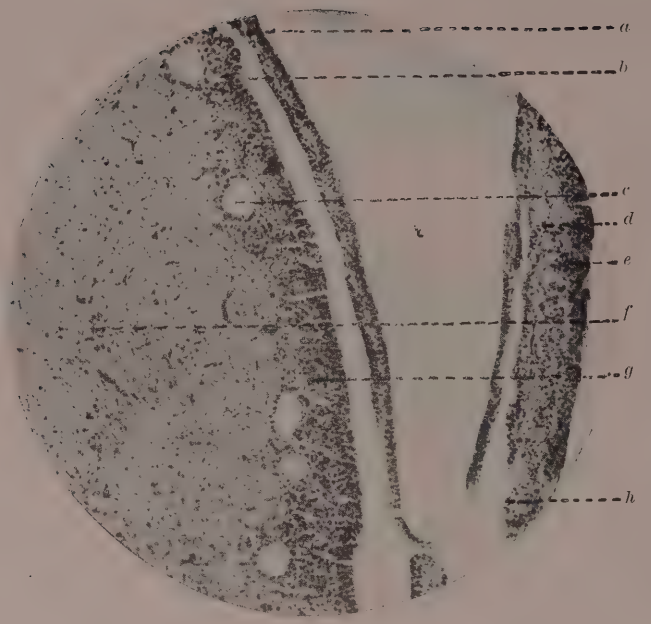



Fig. 10—Oc. 5, Obj. 3, mm. Leitz — *Hipófisis de perro (región interlobular): a,* Parte intermedia; *b,* Hendidura epitelial o hipofisiaria; *c,* Vesículas; *d,* Células basófilas; *e,* Células acidófilas; *f,* Lóbulo nervioso *g,* Parte intermedia; *h,* Lóbulo glandular—(C. Trefogli, 1915).

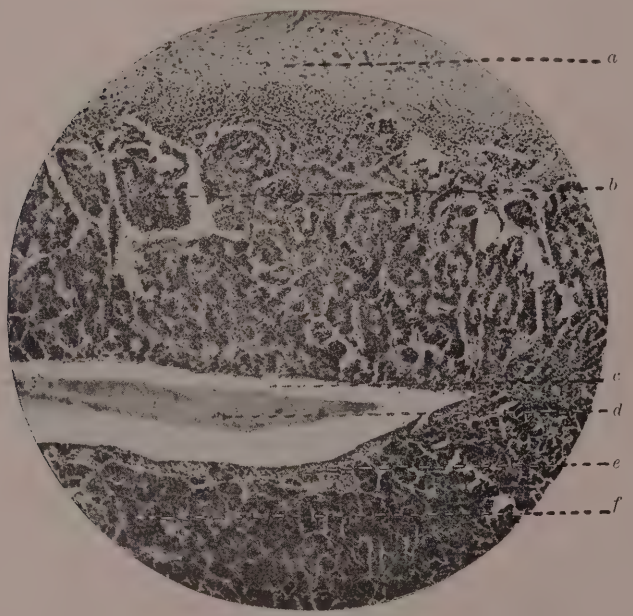



Fig. 11 — Oc. 4, Obj. 8, Leitz — *Hipófisis de oveja (región de la hendidura): a,* Lóbulo nervioso; *b,* Parte intermedia; *c,* Hendidura epitelial o hipofisiaria; *d,* Substancia coloidea dentro de la hendidura; *e,* Parte intermedia; *f,* Lóbulo glandular — (C. Trefogli, 1915).

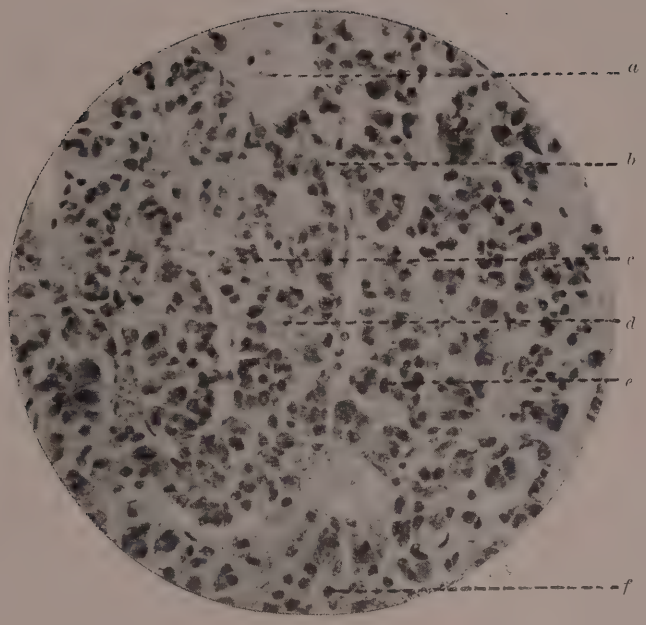



Fig. 12 — Oc. 4, Obj. 8, Zeiss — *Hipófisis de cerdo (lóbulo glandular):* *a*, Vaso sanguíneo; *b*, Tabiques conjuntivos; *c*, Células acidófilas; *d*, Cordón glandular; *e*, Células basófilas; *f*, Células cromófobas — (C. Trefogli, 1915).

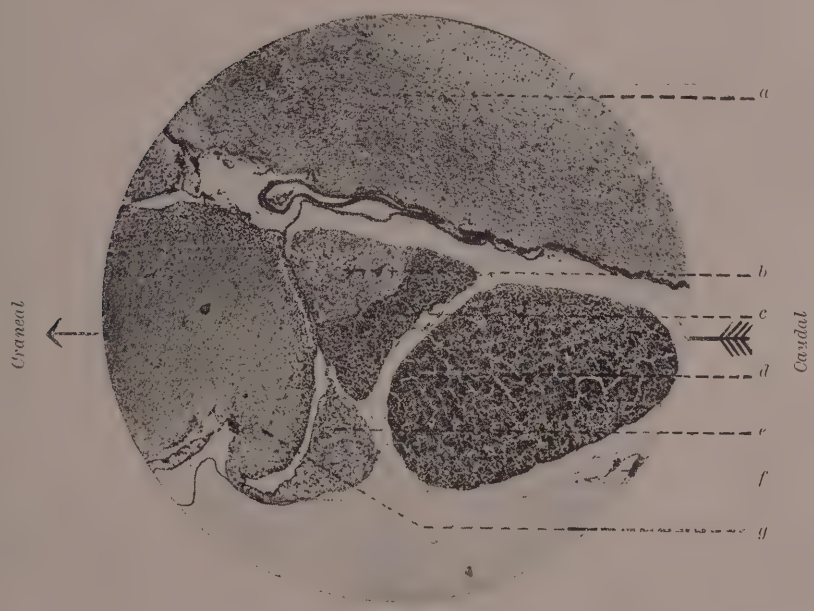



Fig. 13 — Oc. Leitz 3, Obj. Microsumar 42 — *Hipófisis de rana: a*, Cerebro; *b*, Lóbulo nervioso; *c*, Parte intermedia; *d*, Lóbulo glandular; *e*, Infundíbulo; *f*, Sacus vasculosus; *g*, resalto postóptico. — (C. Trefogli, 1915). — (La parte anterior del animal corresponde a la izquierda de la figura.

el rosado del lóbulo anterior. La capa celular limítrofe con la cavidad hipofisiaria está formada por elementos cúbicos aplanados, de aspecto endoteliforme.

Revistiendo a la parte cortical en su límite con la cavidad hipofisiaria, se observa una capa de células epiteliales cúbicas tan aplanadas que tienen aspecto endoteliforme. Por debajo de esta capa hay, en algunos puntos, varios asientos de células que por sus caracteres histológicos son iguales a las de la parte intermedia o epitelial posterior que reviste al lóbulo infundibular o nervioso. Esta disposición es sobre todo clara en las hipófisis de buey y de carnero.

Es en la parte intermedia donde abundan los grandes quistes coloides o hialinos; la substancia coloide se acumula en la cavidad hipofisiaria.

La neurohipófisis está formada por fibras nerviosas y células neuróglicas. Joris y Sandri han descripto elementos celulares aislados que en ciertas condiciones presentan caracteres citológicos de actividad secretoria; pero esta afirmación no está aceptada por todos, hasta ahora. Kohn opina que son células neuróglicas. Recordemos que, según Achúcarro y otros, es posible que las células neuróglicas sean secretoras.

La irrigación de la parte intermedia y de la cortical o glandular anterior es distinta, como han demostrado W. E. Dandy y E. Goetsch (1).

Han estudiado también la irrigación Launois (2), Gentes (3), Lhuerre (4), etc.

En síntesis, de esta descripción morfológica superficial, retengamos, además de la nomenclatura, el aspecto y disposición celulares de la parte glandular.

*Inervación secretoria.*—No se conoce para la hipófisis un nervio secretor de efectos fácilmente demostrables, como pasa con el esplácnico mayor, que produce una secreción abundante de adrenalina en la medular suprarrenal.

Weed, Cushing y Jacobson (5) han procurado demostrar que el gánglio simpático cervical superior inerva a la hipófisis. El pinchazo del cuarto ventrículo estimula a ese gánglio y puede producir glucosuria, algunas veces, después de la sección transversa de la médula por encima de los esplácnicos. La estimulación del gánglio cervical superior produce glucosuria, aún cortando antes todas las conexiones con el abdómen (vagos, simpáticos cervicales, médula). Como la sección medular produce glucosuria y agota el glucógeno hepático, conviene dar hidrocarbonados al animal y entonces, excitando el gánglio cervical superior del simpático, vuelve a producirse glucosuria. Esta se observa aún después de nicotinizar al animal.

Según estos autores, el estímulo sería llevado de ese ganglio a la hipófisis por intermedio de fibras que corren a lo largo de la carótida (Dandy). Esta glándula segregaría en el líquido céfaloraquídeo la substancia activa del lóbulo posterior, y al llegar ésta a la sangre desplazaría el glucógeno en forma de glucosa, produciendo hiperglicemia y luego glucosuria. Como pruebas de la intervención de la glándula indican: 1.°, que su excitación directa produce glucosuria, aunque se seccionen transversalmente la médula y los simpáticos cervicales; 2.°, que extirpando el lóbulo posterior de la hipófisis, no se obtiene glucosuria por excitación del gánglio cervical superior; 3.°, que el líquido céfalorraquídeo concentrado tiene las propiedades del extracto hipofisiario.

Este trabajo merece comprobarse detenidamente. El último punto, que es capital, resulta impugnado por los experimentos nuestros con Giusti, los de Carlson y Martín, etc. (Consúltese ¿Son segregados?, en el capítulo Principios activos, etc.)

No nos ha sido posible conseguir los trabajos de Rabens J. y Lifschitz J. (6) y de Shamoff (7), sobre inervación secretoria hipofisiaria.

Sería interesante estudiar si en esta glándula se observan variaciones eléctricas al excitar diferentes nervios, pues según los estudios de Cannon y Cattell en la tiroides (Amer. Journ. of Physiol., 1916, 41, 39 y 58) esta variación indicaría una secreción concomitante, a estar a lo que pasa en las glándulas salivares.

## Glándulas que conviene emplear

*Animal.*—Puede decirse que las hipófisis de casi todos los vertebrados tienen propiedades análogas, como podrá verse en el capítulo "Fisiología comparada del principio activo hipofisiario"; pero por razones de tamaño y de fácil obtención se emplean casi únicamente las glándulas de buey, en segundo término de carnero, raras veces de cerdo, caballo o cabra.

La hipófisis de buey tiene el tamaño y forma de una pequeña nuez con su cara supe-

(1) Dandy W. E. y Goetsch E., «American Journal of Anatomy», 1911, xi, N.° 2, 137-159.
(2) Launois, Thèse doct. Sc., Paris 1904.
(3) Gentes, «Gaz. Hebdom. des Soc. Méd. de Bordeaux»., 1903, in «Revue Neurol.», 1903, p. 618.
(4) Lhuerre, Tesis de Medic. Burdeos, 1912.
(5) Weed L. H., Cushing H., y Jacobson C., «Johns Hopkins Hospital Bull.», 1913, 24, 40.
(6) Rabens J. y Lifschitz J., «Americ. Journ. of Physiol.», 1914, xxxvi, 47.
(7) Shamoff, «Americ. Journ. of Physiol.», 1915-16, xxxix, 279.

rior aplanada, que corresponde a la duramadre, a la que adhiere fuertemente. La duramadre, gruesa y dura, forma una tienda completa, tapando totalmente a la silla turca; en su parte anterior hay un orificio por donde pasa el tallo pituitario, que es rojizo.

La hipófisis consta de dos lóbulos, como en todos los vertebrados y la mayor parte de los mamíferos: un lóbulo dorsal, pálido, llamado habitualmente posterior, que es, en realidad, posterosuperior, y un lóbulo anterior o ventral rojizo. Entre ambos lóbulos, cuyo límite se ve fácilmente en la parte posterior de la glándula, existe la hendidura llamada hipofisiaria, de modo que cortada la cápsula glandular y una pequeña capa de tejido, se cae con la tijera en el plano de clivaje mencionado y es fácil separar los lóbulos. En la cavidad hipofisiaria acumúlase substancia coloide de cantidad y aspecto variable (ver capítulo siguiente). Si bien funcionalmente el lóbulo anterior tiene gran importancia, al parecer preponderante, sin embargo, como da extractos de propiedades fisiológicas hasta ahora poco utilizables y que contrarían a las del lóbulo posterior, que es el único que da extractos activos, hay consenso general justificado, y he sostenido siempre esa opinión, en no emplear más que el lóbulo posterior separado para preparar los extractos terapéuticos inyectables. Pocos son los que, infundadamente, siguen obstinándose en preparar extractos de glándula entera para las aplicaciones terapéuticas leiomiocinéticas.

El lóbulo posterior separado, con su tallo pituitario conservado, tiene la forma de un botón de camisa cortado longitudinalmente, cuya parte plana dorsal adhiere a la duramadre y cuya parte ventral, en ángulo redondeado, es lisa, con un pequeño apéndice o lengüeta central saliente, y tiene un color amarillento de coloide.

Hay que hacer presente que esta división macroscópica en dos lóbulos no corresponde a la verdadera división histológica y fisiológica de la glándula, como veremos en el capítulo siguiente. En efecto, el lóbulo posterior macroscópico comprende la parte infundibular o nerviosa, y además la casi totalidad de la parte intermedia (formación que es epitelial).

El peso de 1836 hipófisis de novillos, de dos años en su mayoría, fué de 4405 gs. Término medio cada glándula pesa 2,40 g., el lóbulo anterior 2 g., y el posterior 0,40 g., este último representa, pues, la sexta parte de la glándula. La mayor glándula que he visto pesaba 4 g.

Las hipófisis bovinas consíguense fácilmente en el matadero, pues las cabezas se abren allí mismo. Son casi constantemente sanas.

La hipófisis de ovinos, de forma y aspecto general idéntico, más pequeña, pesa de 0,40 g. a 1,72 g., el término medio de 206 es de 0,74 g. para cada una. Como las cabezas de carnero no se abren en el matadero, hay que conseguirlas en las carnicerías.

La hipófisis de caballo, de aspecto de una castaña aplanada, con el lóbulo posterior rodeado por el anterior, excepto en el extremo más posterior, pesa 1,70 g. a 2,50 g. término medio de 8 pesadas 2,12 g.

La de perro, peso variable según el animal, desde 0,031 g. hasta 0,120; término medio de 40 pesadas, 0,052 g.

La de conejo, de 0,016 g. a 0,022 g., término medio 0,0185 g. La de cobayo, de 0,015 g. a 0,018 g.

Reservo más detalles para ulteriores trabajos. Los datos que preceden los publiqué ya en 1911.

*Condiciones dependientes de los animales.*—La edad y el sexo no tienen, a mi juicio, importancia alguna; he trabajado con muchísimas glándulas, y siendo frescas me ha llamado la atención la constancia de los efectos en calidad y cantidad. Por eso he visto con cierta reserva algunos experimentos de Kleemann (1), quien afirma que los extractos de hipófisis de castrada obran como los de hipófisis normales; pero los de hipófisis de grávidas tienen acción irregular, a veces vasoconstrictora, otras veces vasodilatadora; los de hipófisis de hembras luteoprivas fueron 4 veces constrictoras y 4 veces hubo clara vasodilatación.

Fenger (2) afirma que las actividades ocitócicas de las glándulas de vacunos y cerdos son iguales y que no hay diferencias de composición importantes en distintas estaciones ni en distintas edades, o que son muy poco más activas las glándulas de los animales jóvenes.

Según Schlimpert (3), el extracto de la hipófisis de vaca parida obra como el de la vaca normal; hay hipofisina en embriones de 10 semanas y la halló en un feto humano de 6 meses. La actividad de algunos extractos embrionarios o fetales ha sido también comprobada por Mc Cord, D. Lewis (ver fisiología comparada).

Santi (4), en exófago de rana, comprobó que el extracto de hipófisis de vaca preña-

(1) Kleemann E., *Conclusiones experimentales sobre la acción de los extractos hipofisiarios de animales castrados y sin cuerpo amarillo.* «Arch. f. Gynäkologie», 1914, CI.

(2) Fenger F., *Composición y actividad fisiológica del cuerpo pituitario.* «The Journal of Biological Chemistry.», 1915, XXI. N.° 2, 283; 1916, XXV, 417.

(3) Schlimpert, *Investigación experimental sobre la fisiología de la hipófisis.* «Monatschrift f. Geburtsh. u. Ginäkol.», Julio 1913, XXXVII, N.° 1; ref. in «Munch. Med. Woch.», 1913, 1291.

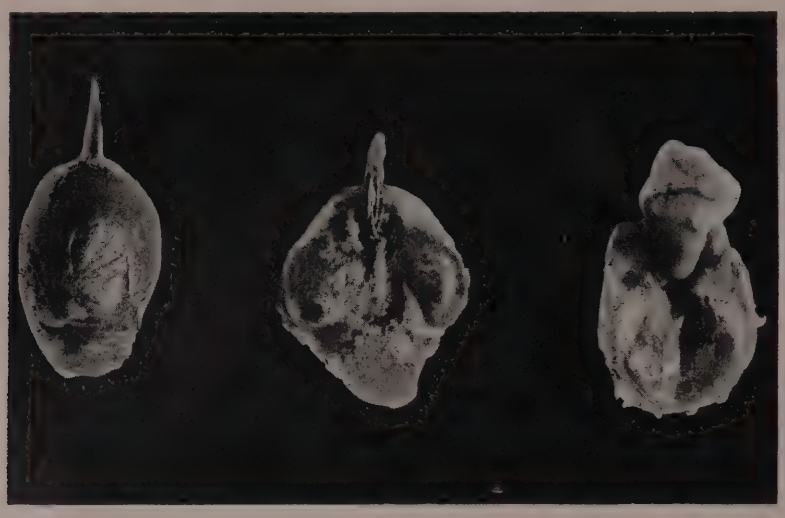
(4) Santi E., *Estudio comparado sobre la acción de la hipófisis de preñadas, etc.*, «Arch. f. Gynäkol.», 1914, CII, fsc. 3, 432.

da produce más fuerte excitación que el de hipófisis de no preñada; que el de hipófisis de toro obra como el de hembra no preñada.

Repito que nunca, y eso que entre nosotros se matan tantas vacas preñadas, he observado diferencias de acción en las hipófisis.

La salud de los animales está garantizada por la inspección veterinaria, pero conviene revisar las glándulas, pues hay, algunas veces, raras por cierto, lesiones locales del órgano.

Las glándulas pueden traerse frescas o recogerse en alcohol fuerte o alcohol y éter, donde pueden acumularse para reserva. Lo primero es mejor.



*a* *b* *c*

Fig. 14 — *Hipófisis de buey* (tamaño natural. la parte anterior de la glándula está arriba)
*A* vista por la cara ventral.
*B* » » » » dorsal.
*C* » » » » y con lóbulo posterior separado en parte y rebatido hacia adelante.
En *A* y *B* se ve el lóbulo posterior (abajo) separado por líneas de puntos. En la parte superior, el tallo pituitario tronchado.

## Composición Química

La composición de la glándula se conoce muy poco.

*Agua.*—Según Malcolm (1), en la hipófisis de buey hay un 77 o|o, habiendo 73,5 o|o en la parte glandular y 85 o|o en la nerviosa (secando a 70°).

He obtenido como resultados (publicados en 1911):

15 hipófisis frescas de novillo:

| Frescas | Secas | Relación | Produc. seco | Agua |
|---|---|---|---|---|
| 35,37 g. | 7,9 | 1: 4.60 | 22,23 o/o | 77,67 |

20 lóbulos anteriores frescos de novillos:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 40,46 g. | 9,52 | 1; 4,25 | 23,52 o/o | 76,48 |

20 lóbulos posteriores frescos de novillos:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 7,81 g. | 1,67 | 1: 4,67 | 21,38 o/o | 78,62 |

Hipófisis de carneros

En 3 determinaciones encontré 68,31—, 68,28—, 69,34 por ciento de agua.

He buscado las cantidades de agua, secando a 45°, y luego a 110° durante dos días.

Se asemejan mucho a las nuestras las cifras de Fenger (1915) (2), que ha estudiado un abundante material de hipófisis bovinas y de cerdo. El peso medio de las primeras estaba entre 2.7 y 2.4 g., el de las segundas era 0.33. El lóbulo posterior bovino representaría 8,4 a 9,5 o|o de glándula bovina (nos parecen bajas esas cifras), y el de cerdos el 18.2 o|o.

(1) Malcolm, «Journal of Physiology», 1904, xxx, p. 270-280.
(2) Fenger F., «Journ. of Biol. Chemistry», 1915. xxi. 283. 1916, xxv, 417.

Los lóbulos anteriores bovinos contendrían 75.8 a 76.5 o|o de agua, y los de cerdo 74.3 o|o; los lóbulos posteriores bovinos 79.6 a 80.8 o|o de agua, los de cerdo 75.7. El polvo seco desengrasado por éter de petróleo, contiene entre 4.50 y 6.60 de cenizas y entre 2.25 y 3.40 de $P_2 O_5$. La glándula juvenil contiene más P.

Según Malcolm, hay además:

| Substancia seca | Glandular | Nerviosa |
|---|---|---|
| *Nitrógeno* | 13.3 | 12.3 |
| *Fósforo* | 0.72 | 0.8 |

La glándula entera seca contiene: *calcio* 0.123.

*Iodo.*—En la hipófisis de buey (según Halliburton 1909), no lo hay; tampoco lo hallaron, en la de carnero, Simpson y Hunter (1) (1909), a pesar de los métodos rigurosos que han empleado para buscarlo.

En el hombre, Schnitzler y Ewald (2) en 1896 (primero en 4 hipófisis y luego en 50 hipófisis = 24 g.) y H. G. Wells (3) (1896), (en 14 glándulas = 1 g., y en 225 secas) encontraron iodo. Por el contrario, Baumann (1896) y Halliburton, en 1909, (22 glándulas = 1,20 g. secas), no han hallado ni vestigios de iodo. Wells (1910) invoca como causa de error el uso terapéutico del iodo, no sabe si lo hubo en sus primeras investigaciones; en su nueva serie de 22 glándulas de sujetos que no habían recibido iodo, no lo contenía la hipófisis; en 3 glándulas de sujetos que lo tomaron había las 3 veces. Según Denis (4) (1911, en 21 glándulas) no hay iodo en la hipófisis, hayan o no tomado los sujetos medicación iódica.

*Otras substancias.*—Engeland y Kutscher (5) han hallado guanina. Varios autores, colina. Según Paderi (6) hay bromo. Neubert (7) ha hallado glucógeno.

En la hipófisis de caballo, L. Buetow (8) ha encontrado enzimas: catalasa amilasa, pepsina, tripsina, peroxidasa, tributirasa, ureasa; pero no hay: invertina, lactasa, fermento glicolítico. Porter (9) ha constatado que es un órgano poco rico en estearasa, siendo poco bactericida para el bacilo de Koch.

De los principios activos de los extractos acuosos de hipófisis nos ocuparemos largamente en el capítulo respectivo.

*Grasas y lipoides.*—Han sido estudiados histológicamente por varios autores (Kraus. (10) etc.), y un producto al parecer lipóidico cuya preparación no hallé mencionada, el hipofisocromo, ha sido empleado en el raquitismo por Klotz (11) Weiss, (12) etc.

La cantidad de grasa es abundante; así 100 gr. de lóbulo anterior fresco de hipófisis de buey agotados por éter dieron 2,384 g. de residuo aceitoso, espeso, amarillento, solidificable en frío; equivale a 9,108 g. por ciento de lóbulo seco.

Recientemente Fenger (13) ha llamado la atención sobre las cantidades considerables de fosfatidos contenidas en las glándulas de secreción interna. Sus resultados están consignados en el siguiente cuadro:

(1) Simpson y Hunter, «Quarterly Journal of Experimental Physiology», 1910, III, N.° 2 p. 121-128. «Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.», 1910, 8, p. 5.
(2) Schnitzler J. y Ewald K. «Wien. Klin. Wochenschr.», 1896, IX, p. 654-658.
(3) Wells G., «Journal of Biological Chemistry», 1910, VII, p. 259-261.
(4) Denis W., «Journ. of Biol. Chemistry», 1911, IX, p. 363-364.
(5) Engeland R. y Kutscher F. L.. «Zeitschrift für Biologie», 1912, LVII, p. 527-533.
(6) Paderi, «Soc. Med. Chirug. di Pavia», 1898, an. in «Riforma Medica», 5 Agosto 1898.
(7) Neubert W., «Ziegler's Beitrage», 1909, XXXV, 38.
(8) Buetow L., «Biochem. Zeitschrift», 3 Jul. 1913, LIV, 40-52.
(9) Porter A. E., «Journ. of Hyg.», 1917, XVI, N.° 155.
(10) Kraus, «Ziegler's Beitrage», LIV, N°. 3, 6 Dic. 1912.
(11) Klotz R., «Munch. Med. Woch.», 1912, p. 1145.
(12) Weiss, «Therap. Monatsh.», 1913, VII, 419.
(13) Fenger F., *Phosphatides in the Ductless Glands.* «Journ. of Biological Chemistry», 1916, XXVII. N.° 2, 303.

| | TEJIDO FRESCO | | | | MATERIA EXTRAIDA POR EL ÉTER DE PETRÓLEO | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Humedad | Soluble en éter de petróleo | Materia seca desengrasada | Fosfatidos calculados como lecitina en el material fresco | ($P_2O_5$) | Lecitina ($P_2O_5 \times 11,24$) | Consistencia | Color | Olor de |
| Hipófisis, lóbulo anterior ternero | % 81.00 | % 2.30 | % 16.70 | % 1.44 | % 5.57 | % 62.21 | Lecitina cerebral | amarillento pardo | Lecitina cerebral |
| Hipófisis, lóbulo anterior bovino | 76.20 | 2.90 | 20.90 | 1.65 | 5.10 | 57.32 | » » | » » | » » |
| Hipófisis, lóbulo posterior bovino | 82.60 | 1.80 | 15.60 | 0.96 | 4.74 | 53.28 | » » | » » | » » |
| Epífisis bovina | 81.60 | 2.80 | 15.60 | 1.79 | 5.70 | 64.10 | » » | » » | » » |
| Tiroides bovina | 75.50 | 4.20 | 20.30 | 0.13 | 0.27 | 3.03 | semisólida principalmente grasa | débil amarillo pardo | grasa de carne, débil olor de lecitina |
| Timo de terneros | 81.30 | 1.67 | 17.03 | 0.43 | 2.31 | 25.96 | semisólida | parduzco amarillento | Lecitina |
| Suprarrenal bovina | 75.40 | 4.43 | 20.17 | 2.37 | 4.75 | 53.39 | pastosa | parduzco rojo | Lecitina cruda |
| Cuerpo amarillo de vacas preñadas | 78.00 | 4.84 | 17.11 | 2.12 | 3.90 | 43.85 | semilíquida pastosa | rojizo pardo | » » |
| Músculo | 74.20 | 1.44 | 24.36 | 0.14 | 0.85 | 9.55 | semisólida principalmente grasa | amarillento pardo | grasa de carne, débil olor de lecitina |
| Cerebro bovino | 76.90 | 10.78 | 12.32 | 5.70 | 4.70 | 52.83 | Lecitina bruta cerebral | débil amarillento pardo | Lecitina cerebral |
| Médula espinal bovina | 65.35 | 27.60 | 7.05 | 14.17 | 4.57 | 51.36 | Lecitina cerebral bruta | » » | » » |

La colestearina ha sido investigada por G. P. Goñalons (1) en mi laboratorio, con el método colorimétrico de Grigaut, habiendo demostrado que la hipófisis es uno de los órganos que contienen mayor proporción.

En 12 hipófisis bovinas halló un término medio de 4,02 por mil de colestearina, conteniendo mayor cantidad el lóbulo posterior: 5,37 por mil (cifras límites de 8,10 y 2,18) que el lóbulo anterior 3,69 por mil (cifras límites 7,58 por mil y 2,06 por mil). En perros encontró cifras más altas, (desde 9,25 por mil a 65,60). En la glándula humana de diversos enfermos halló una cifra media de 3,61 por mil en 15 dosages (cifras límites 2,64 por mil y 10,64 por mil). En un hombre muerto de caquexia cancerosa había 1,71 por mil y en una mujer fallecida de sarcomatosis había 1,25 por mil.

Iscovesco (2), a raíz de sus investigaciones metódicas ha llamado la atención sobre un lipoide del lóbulo anterior que tiene propiedades notables. Es la parte soluble en alcohol etílico de la fracción insoluble en acetona de la parte soluble en alcohol del precipitado obtenido por la acetona del extracto etéreo postalcohólico del lóbulo posterior hipofisiario.

Inyectado a conejos, estimula a la hipófisis, duplica el volumen de las suprarrenales, aumenta el volumen de los riñones a 25 o 38 g. en lugar de 19 a 20 g. (de los testigos), disminuye el tamaño de los testículos, produce escaras cutáneas y alteraciones del pelo. Inyectando diariamente a conejos 0,5 cg. por Kg., se constatan los fenómenos siguientes: 1º los animales muéstranse *agitados* con necesidad de moverse constantemente, se

(1) Goñalons G. P., «La Semana Médica», 26 Octubre de 1916, Nº. 43, p. 408.

(2) Iscovesco E., «Société Médicale des Hôpitaux», 13 Dic. 1912; «C. R. Soc. de Biol.», sesión 29 Nov. 1913.

vuelven peleadores y es menester separarlos; en general, ese cambio de carácter no se hace evidente, sino después de algún tiempo, 1 mes o semanas. 2º *La secreción renal aumenta* (comprobado cesando y volviendo a administrar); 3º *El apetito aumenta*, consumo un 20 o|o mayor de los alimentos; 4º *Acción sobre el peso y el crecimiento*, los conejillos inyectados crecen menos que los testigos. En el hombre, inyectando 2-5 cc. de solución aceitosa del lipoide al 1 por ciento, prodúcese: al principio ligera aceleración del pulso, aumento de la secreción renal, aumento de apetito, aumento manifiesto de la aptitud para el trabajo.

En sujetos con miocarditis hay aumento de la presión arterial y regularización de latidos cardíacos.

Con el nombre de *Tethelin*, ha aislado Robertson (1) un lipoide del lóbulo anterior (10 mg. por hipófisis de buey, o sea 0,7 por ciento de tejido fresco de lóbulo anterior), de caracteres físicos y químicos excepcionales y característicos, siendo soluble en agua (5 por ciento), soluble en alcohol y en éter, cloroformo y tetracloruro de carbono; es precipitable por adición de una cantidad de éter a la solución alcohólica; contiene N y P (1,4 por ciento), en la proporción respectiva de 4 a 1; por hidrólisis da inosita, encierra un grupo imidazol. Tethelin se prepara extrayendo los lóbulos anteriores de hipófisis bovinas frescas, con alcohol hirviendo, concentrando hasta que comiencen a separarse partes sólidas por enfriamiento y precipitando por adición de 1 1|2 veces su volumen de éter seco. El residuo es lavado con mucha cantidad de mezcla de alcohol-éter, secado y pulverizado.

A esta substancia se debería la influencia del lóbulo anterior administrado *ab ore* sobre el crecimiento. Por vía subcutánea acelera en un 100 por ciento el crecimiento del carcinoma Flexner-Jobling de la rata. Acelera la recuperación de peso después de la inanición, acorta el tiempo de cicatrización de las heridas. No es antígeno, ni puede servir como tal en la reacción de Wassermann.

Baja un poco la presión arterial y aumenta la amplitud de los latidos cardíacos. Puede esterilizarse a 80º.

Schmidt (2) ha constatado que sometiendo la Tethelin por corto tiempo a la acción de un álcali fuerte, la mezcla de productos de descomposición tiene el efecto característico sobre la presión sanguínea y el útero de los extractos de lóbulo posterior. Si este hecho se confirma, tendrá una importancia capital.

*Substancia coloide.*—Su aspecto histológico es variable (Comte, Pirrone, Tahon, Gemelli, Guerrini, Launois). La coloide acumúlase en la cavidad hipofisiaria de la hipófisis de buey, y he visto aglomerados hasta de 0,85 cg. en una sola glándula.

El aspecto exterior es muy variable, distinguiremos tres tipos: 1º: flúida, pegajosa, amarillenta, soluble en agua, total o parcialmente, contiene a veces grumos blancos o grisáceos, duros o calcáreos, que hacen poca efervescencia con ácidos; 2º: forma masas ambarinas translúcidas, de consistencia firme y elástica, entremezcladas o envueltas a veces con coloide más blanda o flúida; 3º: coloide más escasa en cantidad, sólida, que ha tomado la forma de la hendidura hipofisiaria, de aspecto córneo turbio y color amarillo blanquecino, a veces blanco grisácea; es la variedad más dura.

La variedad flúida da con agua soluciones más o menos turbias, que no se modifican por el calor, que se aclaran con ácido acético añadido gota a gota y no precipitan por un exceso. Las otras dos variedades son insolubles en agua, a la que ceden escasa substancia que la hace espumosa.

Las tres variedades son insolubles en alcohol, éter, cloroformo y demás disolventes. Dan las reacciones xantoproteica, del biuret, de Millon, de Adamkiewicz.

Ni los macerados, ni los decoctos, ni las soluciones de la coloide líquida nunca produjeron efecto hipertensor de ninguna especie, y eso que los tejidos que bordean por delante y detrás la cavidad hipofisiaria (parte intermedia o medular) suministran solutos que la poseen.

Con ácido clorhídrico puro se disuelve por completo en algunas horas, dando un líquido rojo violáceo.

Con ácido nítrico se disuelve dando un líquido amarillo. En ácido acético se disuelve lentamente, quedando algunas partes insolubles.

En sol. de ácido clorhídrico al 1 o|o se hincha y se disuelve incompletamente, dando líquido espumoso.

En sol. de ac. acético al 1 por ciento se hincha, pero se disuelve poco y da líquido espumoso.

En KOH al 10 o|o se disuelve en algunas horas, dando un líquido obscuro amarillo pardo.

Con $NH_3$ se disuelve en dos días, dando un líquido algo más claro.

(1) Robertson (T. Brailsford), «Journal of Biolog. Chemistry», 1916, xxiv, 397, 409, 631, «Endocrinology», 1917, i, Nº. 1, 24.

(2) Según Robertson B. T., «Endocrinology», 1917, i, Nº. 3, p. 290.

Las soluciones ácidas o alcalinas precipitan por neutralización.

Con las soluciones ya citadas, neutralizadas o dializadas, hemos investigado la acción sobre la presión arterial del perro. Las soluciones fueron siempre más o menos hipotensoras y producían taquicardia. Preparamos solutos hirviendo a 0,25 g. de coloide seca en 10 $cm^3$ de soluciones alcalinas de Na 0H de título desde el 1 hasta el 34, 5 o|o—y en otros casos en 10 $c^3$ de soluciones de ácido sulfúrico de título del 1 al 10 %, que mantuvimos en bañomaría tiempos variables de 1 a 10 horas.

Los digestos alcalinos, al ser neutralizados por Cl H, daban precipitado blanco y olor a hidrógeno sulfurado. El precipitado, insoluble en agua, era soluble en Cl H diluído y precipitaba por un exceso.

Los líquidos alcalinos y el precipitado tenían acción hipotensora.

Los líquidos ácidos de digestión prolongada, neutralizados casi completamente, poseían una ligera acción hipertensora. Es posible que esta acción dependiera de albumosas o de ácidos amidados de descomposición.

El objeto principal que nos proponíamos era ver si podía conseguirse el principio activo de los extractos hipofisiarios por descomposición de la substancia coloide; pero, como se ha visto, el resultado ha sido negativo.

Recientemente, Fenger, con el método de Roth, sobre útero aislado de cobaya ha observado en la coloide un poder ocitócico débil, 1|23 a 1|40 del poder del lóbulo posterior.

CAPITULO II

# LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LOS EXTRACTOS HIPOFISIARIOS

Desde el trabajo básico de Oliver y Schafer sobre la acción de los extractos hipofisiarios, numerosos investigadores trataron de aislar sus principios químicos activos. Se explica perfectamente este interés, pues con una substancia pura y de composición definida es posible preparar en cualquier momento soluciones frescas y de acción constante, para aplicaciones fisiológicas o terapéuticas. Si se tratara de hormones, punto aún no resuelto, serían estos los segundos que se hubieran aislado, ya que hasta hoy sólo conocemos uno al estado puro, la adrenalina. Se abriría un campo fecundo a la experimentación. Una vez analizada la substancia podría tentarse su preparación sintética, y si se consiguiera establecer cuál es el núcleo químico activo de su molécula, podrían tratar de prepararse succedáneos tanto o más activos que ella.

Desgraciadamente, no ha sido posible encontrar un método de preparación que dé una substancia bien activa y definida. Creí haberlo conseguido en 1911, pero el producto obtenido era impuro. Todos los experimentadores han criticado los trabajos precedentes, pero fueron criticados a su vez.

## Estudios Publicados

Cyon (1) admitía la existencia de varios principos activos, uno de los cuales, hipofisina, actúa particularmente sobre la fuerza y el número de los latidos cardíacos, otros obran de manera especial sobre los vasoconstrictores. La hipofisina sería una combinación orgánica del fósforo. No ha indicado el método de extracción ni las propiedades físico-químicas de su producto. Constató la actividad de los extractos hipofisiarios preparados por ebullición.

Schafer y Vincent (2), Osborne y Vincent (3), constataron que el lóbulo posterior hipofisiario contiene dos substancias: una substancia hipertensora y una substancia hipotensora. Ambas son dializables y resisten a la ebullición. La substancia hipertensora es soluble en solución salada e insoluble en el alcohol absoluto y el éter. La substancia depresora y vasodilatadora es soluble en alcohol.

Schafer y Herring (4), admiten que la acción diurética de los extractos hipofisiarios se debe a una substancia especial diferente de la que produce la hipertensión. Una inyección primera de extracto eleva la presión arterial y produce diuresis, una nueva inyección produce diuresis aunque haya caída de la presión. Tratando los

(1) Cyon E. von, *Las funciones de la hipófisis* (1.ª comunicación) «Archiv f. ges. Physiol.», 1898, LXXI, 440; (2.ª comunicación) *Los venenos fisiológicos del corazón*, Ibid., 1898, LXXIII, 42; 2.ª comunicación: 1898, LXXIII, 339; 3.ª comunicación: 1898, LXXIV, 97; 4.ª comunicación: 1899, LXXVII, 215.— *Las funciones fisiológicas de la hipófisis*, Ibid, 1900, LXXXI, 297. — *Las glandulas vasculares como órganos de protección del sistema nervioso central*, 1910, J. Springer edit.

(2) Schafer E. A. y Vincent S., *Los efectos fisiológicos de los extractos del cuerpo pituitario*, «The Journ. of Physiology», 1899; 25, 87.

(3) Osborne W y Vincent S., «Journ. of Physiol.», 1899-1900, XXV, 282, «British Med. Journ.», 3 Marzo 1905.

(4) Schafer E. A. y Herring P. T., «Proceedings of the Royal Society», 3 Mayo 1906.

extractos por un jugo digestivo péptico o por peróxido de hidrógeno, se pierde la acción hipertensora, mientras persiste inalterada la diurética.

Opina Schafer, más recientemente, que a más de la substancia diurética existe otra antagonista, y que ambas difieren de las que modifican la presión.

T. B. Aldrich (1), por ebullición de los lóbulos infundibulares en 12 volúmenes de agua adicionada con 0,10 g. de ácido acético, precipitación de las proteinas y fosfatos por el acetato de uranio, obtuvo un filtrado apenas coloreado y habitualmente libre de proteinas. Inyectándolo en las venas elevaba la presión, dando desde 15 hasta 45 mm. Hg. de aumento, y enrarecía los latidos cardíacos, efectos que persistían durante una media hora o una hora. Un centímetro cúbico de esta solución contenía 0,10 g. de parte infundibular fresca, es decir 0.01 g. de substancia seca. Calcula que la substancia activa no excede de 1|32 de gramo. Obtuvo cristales con el ácido pícrico y con el picrato preparó un sulfato. Las dos sales poseían la acción hipertensora. Obtuvo también una sal doble con el cloruro de platino, pero no determinó su actividad fisiológica.

Cramer (2) considera que la substancia que produce la midriasis en el ojo de la rana enucleado no es la misma que estimula la actividad renal. Los extractos secados desde hacen varios meses y que son inactivos para el ojo de la rana, provocan una vasoconstricción poco acentuada, pero conservan su propiedad diurética.

V. de Bonis (3), observando que las soluciones acuosas preparadas en caliente, las soluciones alcohólicas, las soluciones acuosas tratadas por el acetato de plomo, conservaban intacta su acción sobre el corazón de la rana, supuso que el principio activo era una substancia básica análoga a la adrenalina.

Los trabajos de Borchardt (4), Meyers (5) y Allers (6), coinciden en asegurar la existencia de una substancia de propiedades análogas a las de la adrenalina, capaz, como ésta, de elevar la presión sanguínea y de provocar la glucosuria. R. Allers investigó la presencia de la adrenalina en la substancia hipofisiaria, pero lo mismo que Borchardt, no pudo conseguir ninguna reacción de la adrenalina. Sospechó que existía un compuesto que, como la adrenalina, contendría una azoamina alkilica. Concluye que hay en la hipófisis una substancia que excita el simpático y que no es adrenalina.

Blair Bell (7), considerando la analogía de los efectos de los extractos hipofisiarios con los de la adrenalina y de las aminas contenidas en los extractos de carne putrefacta, en los extractos placentarios, en el cornezuelo de centeno (Barger y Dale), supone que el principio activo hipofisiario debe ser una substancia químicamente vecina, y que "no se tardará mucho en preparar la substancia hipertensora hipofisiaria".

Desde mis primeros estudios (8) (1908-09-10) sobre la acción cardiovascular de los extractos de hipófisis, varios hechos llamaron mi atención: su resistencia a la ebullición, la cantidad excesivamente pequeña de lóbulo posterior que bastaba para producir efectos considerables. Observando la semejanza de estos efectos con los que produce la adrenalina, busqué a esta substancia. Pero la investigación resultó infructuosa, ni el percloruro férrico, ni el iodo, ni el bicloruro de mercurio, ni los reactivos de Cevidalli, de Pancrazio o de Zanfrognini, revelaron ni vestigios de adrenalina. Los cortes microscópicos de hipófisis no dieron las reacciones microquímicas de la adrenalina por el percloruro de hierro, ni tampoco la coloración cromafina después de la acción de los cromatos.

Hice entonces pruebas comparadas con extractos ácidos o neutros y todos resultaron activos. Traté entonces de eliminar las materias albuminoideas con el reactivo de Tanret y con el acetato de plomo, el ácido tricloroacético, el ácido acético, etc. Me pareció que se conservaban mucho mejor las propiedades fisiológicas del filtrado cuando se había empleado el acetato de plomo como precipitante, y fué con él que obtuve resultados.

La técnica que he seguido es la siguiente:

Se machacan fuertemente 100-200 o más lóbulos posteriores de hipófisis, se les añade 2 veces su peso de agua acetificada, se lleva a la ebullición fuerte 2 o 3 minutos y

(1) Aldrich T. B., *Una contribución preliminar a la química de la parte infundibular de la glándula pituitaria.* «American Journal of Physiology», xxi, «Proceedings of the American Physiological Society», Chicago, dic. 31 de 1907 y Enero 1 y 2 de 1908).
(2) Cramer W., «Quarterly Journ. of Experim. Physiology», 1908; i, p. 189.
(3) Bonis V. de, «Arch. Ital. de Biol.», 1909; lii, p. 118.
(4) Borchardt L., «Zeitschrift f. Klinische Medizin», 1908, lxvi, 332.
(5) Meyers, «Centralblatt für Allg. Pathologie u. Pathol. Anat.», 1909, xx, 109.
(6) Allers, «Münchener Mediz. Wochenschrift», 1909, 1474.
(7) Blair Bell. «British Medical Journal», 1909, 1609.
(8) Houssay B. A., *Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios.* Tesis de Buenos Aires, 1911. *El principio activo de los extractos hipofisiarios,* «Revista de la Soc. Médica Argentina». 1911; 21, 268. *Los principios activos de los extractos hipofisiarios.* «La Prensa Médica Argentina», 1915. 2. p. 82, 91 y 105.

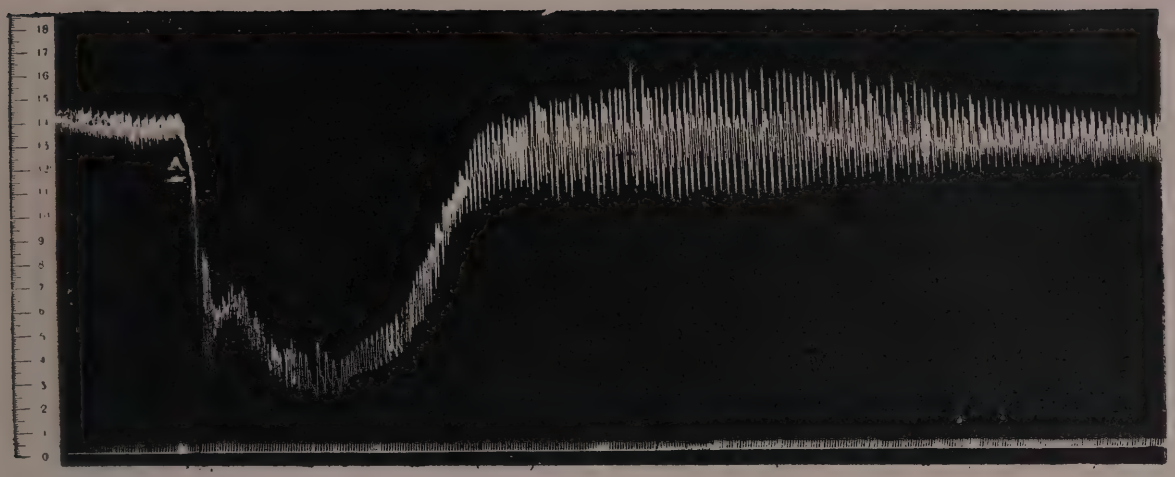


Fig. 15 — Presión carotídea; perro 9800 gr., cloralosado, en *A* inyección de 0,003 g. del principio activo de los extractos de lóbulo posterior de hipófisis. Tiempo en segundos.

Fig. 16 – Presión carotídea; conejo de 1900 gr., inyección de 0,005 g. del principio activo de los extractos de lóbulo posterior. Las elevaciones irregulares coinciden con convulsiones. Tiempo en segundos.

se deja en contacto durante 20-30 minutos. Se filtra por gasa, al residuo se agota en igual forma por igual cantidad de agua. Se filtra lo mismo, y se vuelve a agotar el residuo por ebullición durante 10 minutos con igual cantidad de agua, que se va renovando a medida que se evapora. A los líquidos reunidos se añade una cantidad estrictamente indispensable de subacetato de plomo y se lleva a la ebullición, separándose un líquido claro del precipitado que se hace coherente por el calor, *se hierven dos minutos y se filtra en caliente.* Al líquido límpido filtrado y que está libre de proteinas, se le hace pasar la corriente de hidrógeno sulfurado hasta precipitación total del plomo. Se filtra y recoge un líquido claro e incoloro. A veces, al pasar el hidrógeno sulfurado, el líquido toma aspecto espeso de suspensión blanca coloide sumamente difícil de destruir.

Se evapora en buen vacío, a baja temperatura y al abrigo de la luz. El aire y la luz parece que facilitan la descomposición de la substancia. El líquido concentrado a muy pocos centímetros cúbicos se lava con éter y cloroformo, y se evapora a sequedad en el vacío y sobre ácido sulfúrico. El residuo higroscópico, generalmente amorfo y amarillento, es fisiológicamente activo. Por redisolución en un mínimo de agua, precipitación por alcohol absoluto, redisolución en agua destilada y evaporación en el vacío, obtiénese un residuo blanco o amarillo, traslúcido, a veces cristalino, que contiene impurezas, pues quemado deja cenizas, pero que tiene la acción fisiológica de los extractos. Probablemente los cristales contienen sales minerales inactivas.

En algunos casos eliminamos al plomo por el ácido sulfúrico, porque al precipitarlo con hidrógeno sulfurado había una fuerte pérdida de poder.

Conviene hacer un gráfico de presión arterial con una solución de ese residuo cristalino comparando su acción con la del líquido inicial. Se ve que hay una pérdida considerable de substancia activa.

El producto obtenido es insoluble en el alcohol absoluto, éter, cloroformo, muy soluble en el agua. Sumamente higroscópico. Quema sobre lámina de platino, dando un olor de pluma quemada. Precipita por el R. de Tanret, el ácido pícrico, el cloruro de platino (no sé si completamente).

Una pequeña cantidad del producto disuelta en solución fisiológica e inyectada en las venas de un perro o de un conejo produjo elevación de presión y enrarecimiento del pulso como los extractos de hipófisis.

Esta substancia produce diuresis inmediata en el perro. Refuerza las contracciones de la vejiga, de la vesícula biliar, del intestino, del útero. Produce midriasis en el ojo enucleado de rana. Creo probable, dije en 1911, que las diferentes substancias diuréticas y midriáticas admitidas por Schafer y Herring, y por W. W. Cramer no son en realidad más que nuestro producto, o quizá derivados del mismo grupo químico. No pienso ya lo mismo, como veremos luego.

He constatado, antes de conocer la publicación de Führer, que el principio activo hipofisiario da con el ácido sulfanílico, nitrito sódico y amoníaco, siguiendo la técnica de la diazorreacción de Ehrlich un color rojo anaranjado.

Llamé a esta substancia *principio activo de los extractos hipofisiarios,* no queriendo llamarla hipofisina o principio activo de la hipófisis, "pues no es seguramente la única substancia activa de la glándula. "Espero", dije, "que investigaciones bien llevadas nos informarán de esto".

Dunan (1), macerando hipófisis de caballo en alcohol, evaporándolo y redisolviendo el residuo en éter, evaporándolo y retomando con agua salada, constató una hipotensión, leve, el residuo insoluble en éter era soluble en agua y producía hipotensión. Las glándulas agotadas ya por el alcohol puestas en presencia de glicerina, daban un extracto hipertensor. Habrían, pues, 2 hipotensinas (una soluble en el alcohol y el éter, otra soluble en el alcohol, insoluble en el éter, pero soluble en agua destilada), y una hipertensina.

Herring (2) ha constatado que el extracto de la *pars glandularis* de la hipófisis del bacalao o los de la hipófisis de rana, tienen acción galactogoga, a pesar de que no produce efecto sobre la presión arterial, el volumen renal, y la diuresis.

El hormón mamario sería, pues, distinto de las demás substancias activas del lóbulo nervioso.

R. Engeland y Fr. Kutscher (3) han obtenido una substancia activa que no es idéntica a la que influye sobre la presión sanguínea. Reunieron 243 hipófisis enteras de buey (alrededor de 900 grs.) que iban conservando en alcohol, y divididas cuidadosamente las hirvieron cuatro veces en 2 litros de agua. El alcohol en que estuvieron las hipófisis fué evaporado a temperatura moderada, el residuo retomado con agua, el filtrado claro agregado al extracto acuoso.

(1) Dunan M. F., «La Presse Médicale», 1911, 312. Tesis de Paris 1914.
(2) Herring P. T., *Ulteriores observaciones sobre la anatomía y fisiología comparadas del cuerpo pituitario,* «Quarterly Journ. of Exp. Physiology», 1913; VI, N.° 2, p. 73.
(3) Engeland R. y Kutscher Fr., *Sobre algunas substancias de importancia fisiológica.* «Zeitschrift für Biologie», 1912, LVII, p. 527.

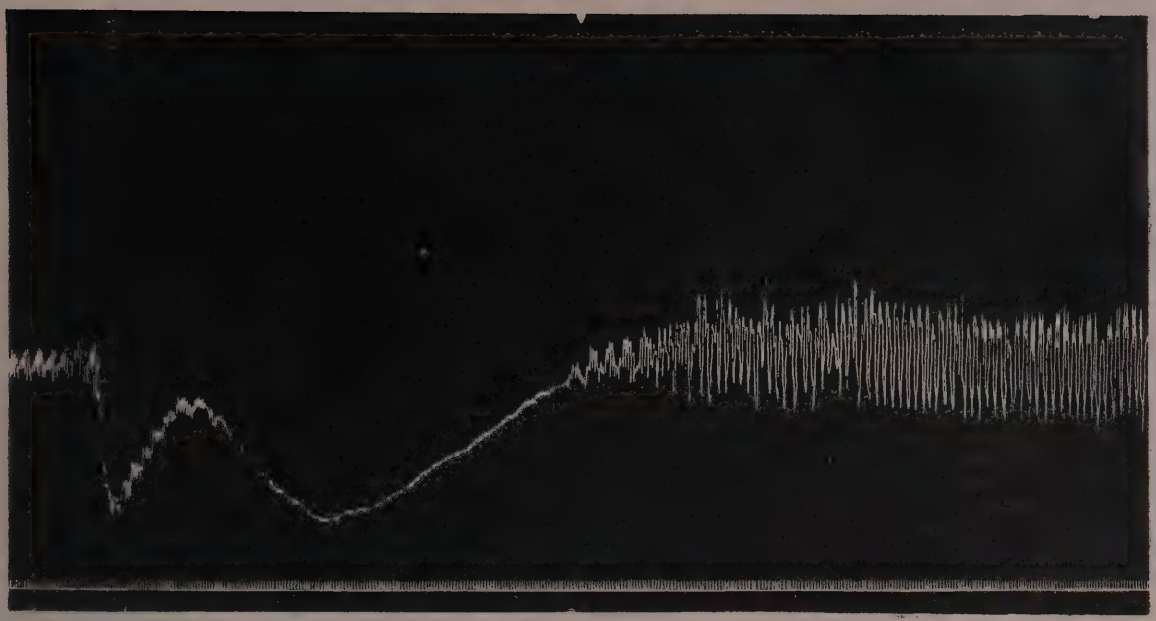


Fig. 17 — Presión carotídea. — Perro 7300 gr., cloralosado. — Tiempo en segundos. Inyección venosa safena de 2 c. c. del precipitado alcohólico de 2 cm³ de macerado del lóbulo posterior al 5 %, redisuelto en solución fisiológica.

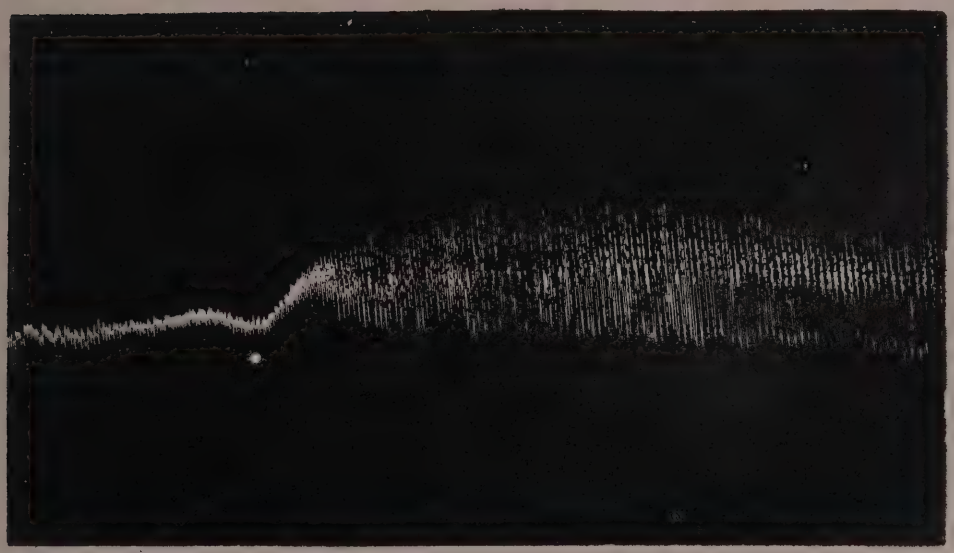


Fig. 18 — Presión carotídea; perro de 16 kgr., cloralosado. En el punto blanco, inyección safena del precipitado alcohólico de 2 cm.³ de cocimiento desalbuminado de lóbulo posterior al 20 %, redisuelto en sol. fisiológica.

El extracto acuoso fué evaporado a 1820 $c^3$, de éste se tomaron 20 $c^3$, que se concentraron a 2 $c^3$, y con el que se estudió la acción sobre la presión arterial, la respiración, y las contracciones de útero aislado y no gravido de gata. Por precipitación fraccionada (no indican con qué), obtuvieron una fracción que representa la substancia que produce las contracciones uterinas. Demuestra ser una base orgánica, muy fácilmente soluble en agua, apenas soluble en alcohol y que da las siguientes reacciones: Biuret, negativa; Millon, negativa; Pauly, negativa; Reacción del triptofan, negativa. Con R. de Dragendorff precipitado pardo que pasa después de algún tiempo al rojo. Acido fosfotúngstico, fuerte precipitado blanco, amorfo, soluble en agua caliente. Ningún precipitado con iodo mercurato de potasio, ioduro cadmiopotásico, cloruro de oro al 20 o|o. cloruro de platino al 20 o|o, solución saturada de bicloruro de mercurio, solución saturada de ácido pícrico.

Existía además, en otras fracciones, colina y algo de guanina.

H. Fühner (1), en el laboratorio de Meister Lucius y Brüning, en Hoechst, ha conseguido aislar de la hipófisis una serie de 7 cuerpos básicos y también un ácido.

Se obtiene una parte de estos cuerpos si se precipita con los medios comunes de precipitación de alcaloide, al extracto hipofisiario completamente privado de albúminas (no dice cómo), por ejemplo, con ácido fosfotúngstico . El precipitado así obtenido se filtra y se desdobla con barita. El exceso de barita se precipita con ácido sulfúrico y la solución sulfúrica se evapora en el vacío hasta cristalización. Se obtiene así una substancia débilmente amarilla que representa una sal sulfúrica en cristales bien formados, que se disuelven fácilmente en agua, dándole una débil reacción ácida. Los cristales son difícilmente solubles en alcohol, acetona, éter acético, etc. La solución acuosa de esta substancia cristalizada es ópticamente activa, desviando a la izquierda la luz polarizada. Si se agrega solución de ácido sulfanílico diazotado a la solución alcalina de esta substancia cristalizable, aparece una coloración roja (Reacción de Pauly). En solución alcalina da el producto cristalizado con solución de sulfato de cobre una coloración violeta (Reacción de biuret).

Entre otras propiedades químico-físicas debe agregarse que los cristales son solubles tanto en los ácidos como en los álcalis. Con legía de soda despréndese, aún en frío, una base amínica.

Si la substancia se disuelve en agua y se agrega solución acuosa de barita, para eliminar el ácido sulfúrico, y el filtrado se evapora con cuidado en el vacío, se obtiene un cuerpo bien cristalizado de carácter básico, fácilmente soluble en agua con fuerte reacción alcalina y difícilmente soluble en alcohol, acetona, éter acético, etc. La base libre así obtenida da también las dos reacciones ya mencionadas.

Por un examen detenido se ha comprobado que es una mezcla de 4 cuerpos distintos cuya separación pudo obtenerse mediante precipitaciones fraccionadas, a saber:

1.—Sal sulfúrica, incolora, bien cristalizada, fácilmente soluble en agua con reacción neutra, difícilmente soluble en alcohol, acetona, éter acético. Desvía la luz a la izquierda ($\alpha$) D —54,02°, carboniza a altas temperaturas sin fundir. Las reacciones de Pauly y del biuret son positivas. Con ácido pícrico forma una sal difícilmente soluble en agua. El examen farmacológico dió por resultado que dicho sulfato posee la acción típica de los extractos hipofisiarios sobre la presión arterial, pero que su acción sobre la respiración y el útero es muy reducida.

2.—Sal sulfúrica cristalizada, incolora, fácilmente soluble en agua, dándole débil reacción ácida y difícilmente soluble en alcohol, acetona, éter acético. Indice de polarización: ($\alpha$) D —27,17°. Se descompone por el calor a 198°—200° y da las reacciones de Pauly y del biuret contrariamente al preparado 1, forma un picrato fácilmente soluble en agua . Y si se pone en contacto este cuerpo aislado con álcalis desdobla al momento una base amínica evaporable. Farmacológicamente considerado, el preparado posee una fuerte acción sobre la presión sanguínea, la respiración y el útero.

3.—Sal sulfúrica, cristalizada, ligeramente amarilla, en cantidad muy reducida, fácilmente soluble en agua y alcohol metílico, con débil reacción ácida, difícilmente soluble en alcohol absoluto, acetona, éter acético. Desvía la luz polarizada a la izquierda y su índice de desviación es: ($\alpha$) D—39,25°. Se descompone a 185—186°C. Reacción de Pauly y del biuret positivas. Con ácido pícrico se obtiene una sal fácilmente soluble en agua. Tiene una poderosa acción sanguínea y respiratoria. De las 4, es esta la substancia de acción uterina más poderosa.

4.—La solución madre que queda después de la precipitación fraccionada de las 3 substancias ya descriptas, da por evaporación en el vacío una masa vidriosa e higroscó-

(1) Fühner H., *Sobre las substancias activas aisladas de la hipófisis.* «Deutsche Medizinische Wochenschrift», 1913. N.° 11.—*Investigaciones farmacológicas sobre las substancias activas de la hipófisis.* «Zeitschrift für die gesamte exp. Mediz.», 1913, I, p. 397.—*Sobre la acción de la Pituitrina y la Histamina sobre el útero aislado.* «Therapeutische Monathefte», 1913, XXVII, 202.—*La hipófisis y sus principios activos.* «Berliner Klin. Wochenschrift». N.° 6. 1914.

pica fácilmente soluble en agua y alcohol metílico, difícilmente soluble en éter acético y acetona. Desviación óptica: ($\alpha$) D—21,26°, da la reacción de Pauly, pero no da la reacción del biuret. Débil acción circulatoria y respiratoria, pero poderosa acción uterina.

A una investigación química igualmente prolija se sometió el líquido filtrado obtenido después de la precipitación con ácido fosfotúngstico y se comprobó que mediante la precipitación fraccionada se obtenían de él 4 cuerpos diferentes y cristalizables. A saber:

1.º Con el método mencionado se obtuvo un cuerpo incoloro, poco soluble en agua, alcohol y éter, cuyas soluciones tenían reacciones neutras. Punto de descomposición a 283ºc. Reacción de Pauly positiva; reacción del biuret negativa. Desvía la luz a la izquierda, no es precipitado de sus soluciones por el ácido fosfotúngstico.

2.º La segunda fracción dió una sal sulfúrica ligeramente amarilla, de débil reacción ácida, muy soluble en agua, poco soluble en alcohol, acetona, etc. Se descompone a 234-235ºc. Desvía la luz a la izquierda. Con ácido fosfotúngstico puede ser precipitada de sus soluciones concentradas, aunque se redisuelve en exceso del precipitante.

3.º En el filtrado del precipitado fosfotúngstico se encuentra también un ácido que posee un gran poder de cristalización, que es soluble en agua con reacción ácida y poco soluble en alcohol, éter, éter acético. Es soluble en los ácidos, en los álcalis. No da la reacción de Pauly. Desvía la luz a la izquierda. En solución acuosa, este ácido puede ser precipitado por el acetato de mercurio, aunque no por el ácido fosfotúngstico. Se descompone a 152-154°.

4.º La legía o solución madre que queda después de haber aislado estos tres últimos preparados, da, si se evapora en el vacío, un producto higroscópico y amarillo, fácilmente soluble en agua y alcohol, poco soluble en éter acético y acetona. Desvía la luz polarizada a la izquierda. Da con ácido fostotúngstico un precipitado soluble en exceso del reactivo.

La prueba farmacológica de estos cuatro preparados comprobó que no poseen una acción marcada sobre la circulación, la respiración y el útero.

Ha sido posible, pues, aislar del extracto (libre de albúmina) de la parte infundibular de la hipófisis ocho substancias distintas. La acción intensiva de los extractos corresponde a los cuatro primeros componentes que se hallan en el precipitado de ácido fosfotúngstico, mientras que los cuatro componentes del filtrado, prácticamente no tienen valor en este sentido.

La mezcla en sal sulfúrica de las cuatro substancias cristalizables que precipitan con ácido fosfotúngstico ha sido lanzada al comercio por Lucius Meister y Brüning con el nombre de "Hypophysin", en solución estéril al 1 o|oo en ampollas de 1 $c^3$, cuya acción es, al decir de Führer, equivalente a la de 0,20 g. de glándula fresca.

La acción fisiológica de la hipofisina no se reparte uniformemente entre sus cuatro componentes. Tres de los principios activos tienen acción cardíaca y la doble acción circulatoria (hipotensión seguida de hipertensión) . Dos productos (2 y 3) tienen acción respiratoria, que falta casi completamente en otros dos (1 y 4). Tres tienen acción uterina (2, 3 y 4), mientras que otro la tiene apenas (1). Por eso debe emplearse terapéuticamente la mezcla de las cuatro substancias.

Los gráficos obtenidos con la hipofisina son exactamente comparables a los que se obtienen con la pituitrina (respiración, presión arterial, útero).

La acción circulatoria no se obtiene de nuevo en las reinyecciones, pero el efecto uterino sí, siempre que transcurran 30-50 minutos después de la inyección. El útero es sensible a dosis que no modifican la circulación; por estas causas debe considerarse a la acción uterina como específica.

La hipofisina posee una gran inocuidad en el conejo, así 1 mgr. es una dosis que produce buena acción uterina en la mujer.

Con 1|10 de milígramo endovenoso se obtiene el máximo efecto uterino en la coneja; pues bien, en este animal, Führer ha inyectado 1mg., y hasta ha llegado a 10 mg., sin mayor daño; luego, es poco tóxica. Como lo ha demostrado Dale, la hipofisina se elimina por la orina.

Hace notar Führer que la acción fisiológica de la hipofisina es muy parecida a la de la histamina.

Baudoin (1) seca en frío y en el vacío a los lóbulos posteriores de hipófisis de buey, les quita sus lipoides, los agota luego por digestión en alcohol, evapora a éste y redisuelve en agua salada. Añadiendo ácido acético a este extracto activo inyectable, provoca la formación de un precipitado. Separado por centrifugación, se obtienen entonces un precipitado (P) y un licor (L). El precipitado es soluble en una huella de álcali y reprecipita en seguida añadiendo un poco de ácido. Se comporta como ciertos

(1) Baudoin A., *Sobre la investigación del principio activo de la hipófisis.* «C. R. de la Soc. de Biol.», 1913, I, p. 1139, (Sesión del 31 de Mayo).

ácidos nuclcínicos, aunque no contiene fósforo; no tiene propiedades fisiológicas comparables a las del líquido inicial. Queda el licor L. Después de privarlo del ácido acético por agotamiento con éter, se constata que tiene toda la actividad del extracto hipofisiario. Después de desecación en el vacío, forma una masa amorfa, constituída por substancia activa e impurezas, éstas sobre todo formadas por el cloruro sódico.

Ha tratado esta masa por alcohol de títulos progresivos . Después de la evaporación del alcohol y redisolución en agua, ha hecho el ensayo fisiológico de los extractos así obtenidos, para apreciar la cantidad de principio activo que contienen.

Se constata que en caliente el alcohol a 95° disuelve totalmente la substancia activa. Con alcohol a 95° y en frío se divide, parte pasa en el alcohol, otra parte queda insoluble. En el alcohol absoluto frío la insolubilidad es casi completa; pero la substancia activa se disuelve en el alcohol absoluto hirviendo.

Partiendo de estos datos, una vez obtenida la evaporación del licor que queda después de precipitar el extracto con ácido acético, agota el residuo por alcohol absoluto hirviendo, y éste, al enfriarse, deposita un producto blanco y cristalino que es recogido por centrifugación, lavado con éter y secado.

Es un cuerpo *muy higrométrico,* que quema en la lámina de platino sin dejar residuo aparente y dando olor de cuerno quemado. Precipita en caliente por el ácido silicotúngstico, da una solución acuosa neutra, que no es modificada por la adición de formol. No contiene acetatos.

Disuelto en agua, produce en el hombre el efecto característico de los extractos hipofisiarios a la dosis de 6 a 8 mg. La actividad es menor que la del licor inyectable primitivo y le ha parecido que la diferencia es tanto mayor cuanto más prolongado fué el agotamiento por el alcohol absoluto hirviendo. Se está, pues, obligado a admitir que este tratamiento con alcohol hirviendo, que ha permitido separar las sales, altera al principio activo, haciéndole sufrir una modificación. Nuevas investigaciones son indispensables para tratar de evitarlo.

Ha obtenido 80 miligramos partiendo de 40 gramos de extracto seco de lóbulos posteriores, lo que corresponde a unos 200 gramos de substancia fresca, o sean más de 500 lóbulos posteriores de hipófisis de buey. Es cierto que sólo ha conservado los cristales más puros. Evaporando a sequedad el alcohol que los ha dejado depositar, se obtiene una masa pastosa que pesa 1 gr. 600, que contiene todavía cristales y encierra seguramente una notable proporción de substancia activa.

Bouin y Ancel han publicado dos métodos de preparación de las substancias activas de la hipófisis.

*Primer método* (1) : Cien gramos de lóbulos posteriores de hipófisis son fijados en 1 litro de solución a partes iguales de alcohol y éter. Después de 8 o 10 días se sacan de allí, se desecan en el vacío, se trituran finamente con arena y se maceran durante 3 días en 500 gramos de agua destilada, agitando de tiempo en tiempo. Se exprime y filtra, y se defeca al filtrado con subacetato de plomo amoniacal *sin exceso.* Fíltrase de nuevo, el precipitado es lavado con un poco de agua destilada para despojarlo de la substancia activa que ha arrastrado en bastante abundancia, y el agua de lavado se añade al primer filtrado.

El licor claro acidulado con ácido sulfúrico se trata con algunos $c^3$ de solución acuosa al 10 o|o de ácido fosfotúngstico. Fórmase un precipitado abundante que se recoge en un filtro sin pliegues. Este precipitado lávase moderadamente con agua destilada, se reune luego en una cápsula de porcelana y se mezcla íntimamente con hidrato de plomo recién preparado. Se añaden en la cápsula 30 cc. de agua destilada y se lleva a la ebullición durante algunos minutos y se filtra . Se filtra en filtro sin pliegues. Al precipitado se añade hidrato de plomo y 20 cc. de agua destilada, se lleva a la ebullición y se filtra. Se recomienda hacer una tercera vez igual operación, y se reunen los líquidos filtrados que encierran la substancia activa privada de gran número de impurezas. A esta solución se añaden 2-3 cc. de nitrato de plata al 10 o|o y se pone en la obscuridad. Se produce poco a poco un precipitado coposo que se recoge, y se lava por centrifugación. Este precipitado es tratado con agua amoniacal al 1|10 y filtrado para separar las substancias insolubles en este licor. El líquido filtrado, muy claro, es puesto en un pequeño cristalizador de fondo plano y sometido a evaporación rápida en el vacío sulfúrico. Cuando el amoníaco está completamente evaporado, el examen microscópico a la luz amarilla muestra que se han depositado gran cantidad de esferocristales más o menos regularmente redondeados, a menudo reunidos en acúmulos mamelonados, a veces provistos de excrecencias igualmente redondeadas, todos semejantes entre sí. Es una combinación argéntica de la base hipofisiaria. Los cristales recogidos en un pequeño filtro, son abundantemente lavados con agua destilada. Filtro y cristales son puestos

(1) Bouin P. y Ancel P., *Sobre un procedimiento para aislar la substancia activa del lóbulo posterio hipofisiario.* «C. R. Société de Biologie», 1914, LXXVI, 62.

en 50 $c^3$ de agua destilada y se descomponen por la corriente de hidrógeno sulfurado.

La substancia así obtenida en solución acuosa es perfectamente pura y posee todas las propiedades fisiológicas de los extractos hipofisiarios.

Un grave inconveniente de este método es la pérdida inevitable de fuertes proporciones de principio activo, y la obtención de una substancia que pierde poco a poco su actividad fisiológica. También es necesario operar con tanta rapidez como sea posible, desde la defecación, todas las operaciones deben terminar en el día.

*Segundo método* (1): Este método da menos pérdidas, pero también menos garantías que el método argéntico, que permite obtener químicamente puro al principio activo hipofisiario.

Provisión y fijación (8 a 10 días) como en el método anterior. Cien gramos de lóbulo posterior, se maceran durante 3 días en 500 $c^3$ de agua, se tamiza y filtra, neutralízase el líquido con amoníaco y se defeca con subacetato de plomo amoniacal y sin exceso. Fíltrase, y se tritura al precipitado en un mortero con 50 $c^3$. de agua destilada. Fíltrase y reúnese el líquido al primer filtrado; este lavado es indispensable para arrastrar las substancias activas que se pegan al precipitado, aunque es fácil extraerlas totalmente por uno o dos lavajes cuidadosos. Se acidula el líquido con ácido sulfúrico hasta que cese de precipitar. Este precipitado es recogido por centrifugación o sobre un filtro sin pliegues. Después de lavado moderadamente se pone en una cápsula de porcelana y se mezcla con su volumen de hidrato de plomo. Se añaden 30 $c^3$ de agua destilada, se hierven algunos minutos y se filtra en un pequeño filtro sin pliegues. Recomiénzase dos veces la misma operación y se reunen los líquidos claros filtrados. Se obtienen 80-90 $c^3$ de líquido cuya actividad fisiológica es considerable.

Esta solución se coloca en un cristalizador ancho de fondo plano, y se evapora completamente en el vacío sulfúrico en frío, evaporación que debe ser lo más rápida posible. Abandona así una masa blanca cristalina como la ha obtenido Führer.

Se retoma este residuo de la evaporación en 100 $c^3$ de alcohol metílico puro, en contacto 10 o 12 horas, incorporando el residuo al alcohol y triturando en un mortero tan completamente como se pueda. Se filtra. El filtro y su contenido se maceran igual tiempo en alcohol metílico. Se filtra. Sólo una débil cantidad del residuo dejado por evaporación del líquido que proviene de la descomposición por el hidrato de plomo del precipitado fosfotúngstico, se disuelve en alcohol metílico. Las pruebas fisiológicas demuestran que el principio activo ha pasado en el alcohol metílico. Este es concentrado en el vacío sulfúrico en frío hasta 10 o 15 $c^3$. Estos son colocados en una larga probeta y adicionados de gran cantidad de éter. 240 a 300 $c^3$. Se produce en seguida un precipitado turbio y ligero. Colócase la probeta en la heladera o mejor en mezcla refrigerante durante 24 horas. Se constata al cabo de ese tiempo en las paredes del tubo una masa cristalina, transparente, adherente al vidrio y también materias amorfas. Decántase el éter, redisuélvense los cristales en 50 $c^3$ de alcohol metílico puro que deja las materias amorfas. Evapórase en frío y en el vacío queda una masa cristalina que es la base orgánica hipofisiaria.

No conocemos un trabajo de Crawford y Ostenberg (2) que hemos visto mencionado.

Recientemente, Fenger (3) ha estudiado con cierto detalle la composición de la hipófisis. Agotando el lóbulo posterior de la glándula con sol. de ácido acético al 0.5 o|o a la ebullición, obtuvo una solución clara, que evaporada en el vacío deja 6.91 de residuo por 100 partes de lóbulo posterior. La actividad del residuo es mitad de la de la $\beta$ imidazoletilamina pura. El alcohol metílico o etílico extraen principio activo en caliente (2 partes por 1 de lób. post.) El residuo de alcohol metílico acidulado tiene poder amenudo mayor que el de $\beta$ imidazoletilamina, es parcialmente soluble en agua, amarillo pardo, contiene lipoides, substancias orgánicas y fosfatos. Redisolviendo en agua acidulada y evaporando, el residuo era menos activo (supone que los lipoides protegerían al principio activo, que parece oxidarse al aire).

Recientemente se ha atribuído la acción de los extractos pituitarios a las albumosas. Abel y Pincoff (4) las encontraron (hasta 10 o|o en algún caso) en todos los preparados comerciales. Abel, Pincoffs y C. A. Rouiller (5) proponen reemplazar el extracto de hipófisis por albumosas de intestino o estómago para las aplicaciones terapéuticas.

Según Aldrich (6) la histidina, producto de clivaje de las proteínas, o bien una substancia análoga, existe en el lóbulo posterior seco. Esta substancia existe relativamente libre no combinada con las proteínas. Este compuesto que da la reacción

(1) Bouin, P. y Ancel P., *Sobre un segundo método de extracción del principio activo del lóbulo posterior hipofisiario.* «C. R. Société de Biologie», 1914, lxxvi, 110.

(2) Crawford A. C. y Ostenberg Z., *Los componentes hipertensores de la glándula pituitaria.* «Proc. of Experim. Biol.», 1914, cxvi, 461.

(3) F. Fenger, «Journal of Biological Chemistry», 1915, xxi, 283, 1916, xxv, 417.

(4) Abel y Pincoffs, «Proc. Nat. Acad. Sc.», 1917, iii, 507.

(5) Abel M. C., Pincoffs C., y Rouiller C. A., «American Journal of Physiol.», 1917, xliv, N.° 3, 320.

(6) Aldrich T. B., *Sobre la presencia de substancias análogas a la histidina en la glándula pituitaria (lóbulo posterior),* «Journal of the Chemical Society», 1915, iv, 293-297; «Collected Papers from the Research Laboratory Parke Davis», 1916, iv, 343-348, citado in «Journ. de Physiol. et de Pathol. Gén.» 1917, xvii, N.° 3, 509.

de Pauly no es probablemente la histidina, pues no da las reacciones de Weidel o de Knoop. La reacción de Pauly no es específica para la histidina; es una reacción genérica para una clase de compuestos no determinados aun.

## Crítica de los procedimientos

A la precipitación de la albúmina por el subacetato de plomo que he empleado, y también últimamente Ancel y Bouin, objetan Baudin, Fühner, Guggenheim, que arrastra parte de las substancias activas, y que el residuo del líquido evaporado contiene impurezas inactivas.

Bouin y Ancel hacen observar que con uno o dos lavajes se consigue desprender la substancia activa del precipitado plúmbico. Debo declarar que obrando en caliente, con poca sal plúmbica, y lavando el precipitado, como he hecho siempre, ella se recupera casi completamente.

Según Bouin y Ancel, los métodos de Houssay, Fühner y Baudoin, conducen a la obtención de substancias que poseen más o menos bien conservada la acción de los extractos hipofisiarios, pero no permiten extraer el principio activo puro. En su segunda nota, consideran también impuro al producto de Fühner.

También Popielski (1) ataca al método de Fühner; afirma que la substancia hipertensora, en contra de lo afirmado por Fühner, está contenida en el filtrado y no en el precipitado fosfotúngstico.

Con nuevos experimentos insiste Fühner (2) en que sin ninguna duda las substancias que producen la acción típica de los extractos de hipófisis sobre la presión son precipitables por el ácido fosfotúngstico, contrariamente a lo que afirman Popielski y su discípulo Studzinsky. También, dice Fühner, las substancias de los extractos hipofisiarios que tienen acción uterina son precipitables por el ácido fosfotúngstico.

Guggenheim (3) critica a su vez a todos los trabajos precedentes. Hace observar que el ácido fosfotúngstico y las sales de mercurio, arrastran casi todos los productos básicos del extracto, aminas proteinógenas, etc.

Considera que la substancia activa tiene propiedades fisiológicas características, dando especial valor a la acción sobre el útero, que se debería al mismo componente que es hipertensor, y no concede importancia a la acción sobre el intestino, que no sería un indicador específico. La substancia activa es muy labil en presencia de alcalis (soda, agua de barita). El óxido de plomo, empleado por Bouin y Ancel, destruye o disminuye la actividad. La substancia activa es muy absorbible, por ej.: sulfuro de plomo, talco, etc.

Según experimentos personales he comprobado:

1º Que el subacetato de plomo arrastra principios activos, que pueden recuperarse casi totalmente si se manipula en caliente y se lava el precipitado. El líquido obtenido tiene algo disminuído su poder hipertensor .

2º La desalbuminación con ácido acético, tricloroacético, etc., en caliente arrastra con el precipitado un poco de substancia activa. El líquido pierde un poco o mucho sus propiedades hipertensoras según la duración de la ebullición.

En todos estos casos hay absorción. He observado (4) que el carbón animal, caolín, bolus alba, absorben la substancia activa hipofisiaria, en tal forma que no puede extraerse con agua fría o caliente, glicerina, alcohol metílico.

3º El reactivo de Tauret precipita una gran parte de las substancias activas de los extractos, pero no suficientemente para que convenga emplearlo en su preparación.

4º El ácido fosfotúngstico en solución sulfúrica precipita bien a las substancias activas, pero una cierta porción de substancia hipertensora, la más pequeña por cierto, escapa a la precipitación y queda disuelta en el líquido.

5º El calor altera poco a poco las substancias activas, pero muy rápidamente en medio alcalino.

6º El alcohol, si es absoluto, precipita las substancias activas; pero las disuelve si es un poco acuoso, más en caliente, más aun si es ácido.

7º El alcohol metílico da extractos glandulares activos, con especial conservación de la propiedad hipertensora.

La alterabilidad por el calor prolongado, que he señalado en 1913-15 (5) ha sido confirmada por H. S. Adams (6), Estudió la alteración a 100º del poder ocitócico, que

(1) Popielski L. *Hipófisis y sus preparados, en relación con sus substancias activas.* «Berliner Klinischen Wochenschrift». 1913, 1156.

(2) Fühner, H., *La hipófisis y sus componentes activos.* «Berliner Klin. Wochenschr.», 1914, N.o 6.

(3) Guggenheim M., *Contribución al conocimiento del principio activo de la Hipófisis,* «Biochemische Zeitschrift». 1914. lxv, 198.

(4) Houssay B. A., *Acción del carbón sobre los extractos de órganos.* «La Prensa Médica Argentina», 1917, iv, 151.

(5) Houssay B. A., *Los principios activos de los extractos hipofisiarios,* «La Prensa Médica Argentina», 1915, ii, 82, 91 y 105.

(6) Adams H. S., *La descomposición térmica del principio ocitócico de la solución pituitaria;* «The Journ. of Biolog., Chemistry», 1917. xxx, 235.

titulaba siguiendo al método de Roth. La curva de descomposición se hace como si la substancia activa fuera una substancia única, el oxígeno no parece tener influencia; en cambio la concentración H ion tiene influencia, pues con $N \times 10^{-5}$ hay alteración, mientras que aumentando la acidez a H ion concentración del orden $N \times 10^{-3}$ el principio activo se hace termoestable. Supone que en débil acidez la base libre por ionización se altera, mientras que con mayor acidez queda combinada y estable.

A 100°, con H ion concentración $N \times 10^{-5}$ la destrucción se hace como si se tratara de una substancia única, siguiendo una ley para una reacción monomolecular.

*Descomposición de una solución hipofisiaria a 100° fuera del aire; H ion concentración aproximadamente $N \times 10^{-5}$*

| TIEMPO TRANSCURRIDO MINUTOS | CONCENTRACION | | $K = \frac{1}{t} \log \frac{A}{A-x}$ |
|---|---|---|---|
| | OBSERVADA | CALCULADA | |
| 0 | 14.000 | 14.000 | 0.03365 |
| 10 | 10.000 | 10.312 | 0.03121 |
| 20 | 7.500 | 7.596 | 0.02948 |
| 35 | 5.000 | 4.802 | 0.02802 |
| 55 | 3.000 | 2.605 | |

Término Medio 0.03059

No me es posible dar un juicio personal sobre el valor de los métodos antes descriptos; sólo Fühner y yo hemos dado pruebas gráficas de la acción de nuestros preparados. A juzgar por ellas, el producto de Fühner es el que se acerca más por sus propiedades a las del extracto de glándula fresca (1). Con mi método, el producto resulta impuro y es evidente que la acción hipertensora se pierde en buena parte.

La o las substancias activas son muy alterables y ninguno de los métodos propuestos da productos de acción fisiológica tan poderosa como los extractos de la glándula fresca (ver presión arterial).

## Unidad o pluralidad de los principios activos

Un punto importante a resolver es si el principio activo de los extractos hipofisiarios es único, como la adrenalina en los extractos suprarrenales, o existen varios principios activos con parentesco en su acción fisiológica, como sucede en el cornezuelo de centeno y otras drogas.

Al principio sostuvieron la pluralidad Cyon, Schafer y Vincent, Osborne y Vincent, Schafer y Herring, Cramer. Cuando en 1911 preparé una substancia activa y constaté que tenía todas las propiedades conocidas de los extractos, admití que había una sola substancia activa y que las substancias diuréticas (Schafer y Herring, Schafer), midriáticas (Cramer) no eran en realidad más que un mismo producto, o quizá derivados del mismo que conservaban el grupo químico activo.

Engeland y Kütscher aislaron una substancia estimulante del útero e inactiva sobre la presión arterial. Más tarde Fühner, cuyo trabajo prolijo parece constituir la contribución más importante sobre el asunto, consiguió aislar ocho substancias, de las cuales cuatro eran fisiológicamente activas, con propiedades diferentes.

Baudoin, Ancel y Bouin hablan de principio activo, pareciendo admitir la unidad.

Roth ha observado discordancias en el poder de algunos extractos sobre la presión sanguínea y el útero.

Adams, refiriéndose únicamente al poder ocitócico, hace observar que se altera por el calor en la forma que lo hace una substancia única de acuerdo con la ley de una reacción monomolecular.

Un punto está bien probado, como veremos en seguida, y es que en los extractos hay pluralidad de substancias activas, pero habría que saber si ellas preexisten ya en la glándula o si se producen durante las manipulaciones, por alteración progresiva de una substancia única.

Queda entendido que emplearé indiferentemente la frase principio o principios activos en diferentes capítulos, sin prejuzgar sobre la unidad o pluralidad.

En favor de la pluralidad hablan:

*Argumentos obtenidos de la Fisiología comparada*

Los extractos de las hipófisis de todos los vertebrados, incluso los peces cartilaginosos (raya, cazón), tienen acción galactogoga; sin embargo, los extractos de hipó-

(1) Debo hacer constar que las tres únicas muestras diferentes de «Hypophysin» de la fábrica de Lucius Meister y Brüning que he conseguido en 1914, de Alemania, tenían una acción fisiológica debilísima, probablemente por alteración del producto. Roth, más tarde, ha observado que su poder ocitócico es 7,5 veces menor que el de los buenos productos comerciales.

fisis de los mismos peces cartilaginosos no tienen acción leiomiocinética y cardiovascular. En cambio, los efectos galactogogos y cardiovasculares coexisten en los extractos de la hipófisis de los demás vertebrados. Mis investigaciones al respecto concuerdan con las de Herring.

Herring ha conseguido efectos galactogogos con extractos de la parte glandular de la hipófisis de bacalao, a pesar de que no modifican la presión, ni el volumen renal, ni la diuresis.

Estos hechos sólo pueden explicarse de dos maneras: o existen substancias galactogogas que no son hipertensoras (dualidad); 2ª, o bien hay una sola substancia capaz de producir acción galactogoga, en dosis pequeñas en que ya no modifica la presión arterial (unidad).

Contribuye a reforzar la opinión pluralista la constatación que he hecho, de que si bien tienen semejanza, no son rigurosamente idénticas las propiedades de los extractos de diferentes especies. A esto pudiera objetarse que a la substancia o substancias activas fundamentales pueden asociarse impurezas en cantidad y de calidad variable según el animal, y que a ellas se deba la modificación de las curvas.

*Argumentos derivados de las propiedades de los extractos*

Ya Schafer y Herring habían establecido que la glándula al secarse puede llegar a perder la acción sobre la presión y conservar la diurética. Cramer comprobó que se pierde la acción midriática sobre el ojo enucleado de rana antes que la diurética. Admiten que hay un hormón especial para cada una de estas propiedades.

Los extractos recientes tienen en realidad todas las propiedades fisiológicas, pero cuando se alteran (acción del tiempo, calor prolongado, etc.), las pierden progresivamente de la siguiente manera:

1º Desaparece la acción hipertensora, pero el extracto produce la bradicardia y refuerzo de latidos, la acción sobre los órganos musculares lisos, la respiración, etc.

2º Debílitase la acción sobre el corazón, el refuerzo cardíaco es débil, pero aún persiste poco disminuída la acción sobre el útero e intestino, sobre la respiración, etc.

3º Perdida la acción sobre la presión, la cardíaca y la de contraer los órganos musculares lisos, persiste algo la acción sobre la respiración y sobre todo la galactogoga, que es la última en desaparecer, aunque va atenuándose desde el principio.

A esta alterabilidad de los extractos se deben los efectos algo variables que han señalado los autores que no han preparado ellos mismos sus soluciones y han empleado productos comerciales, a veces alterados.

Pero aun con extracciones directas pueden obtenerse solutos de acciones fragmentarias; por ejemplo: los extractos metílicos son a menudo puramente hipertensores sin descenso inicial. Con alcohol ácido se pueden obtener extractos que, evaporados incompletamente y redisueltos en agua, influencian a la respiración, y apenas o nada a la presión y al corazón. Parece, pues, que ya en la glándula existiera esa gama de substancias que vemos revelarse durante la alteración.

Estos hechos hacen pensar que todas estas substancias deben tener íntimo parentesco químico y que al ir alterándose y disgregándose, resisten más algunos núcleos químicos activos, mientras que otros son más lábiles.

Según Herring (1), la parte intermedia y la nerviosa contienen distintas substancias activas. Ha observado que los extractos de parte intermedia contraen al útero de rata y que los de la hipófisis de *Raia clavata*, que no contiene parte nerviosa, también lo hacen contraer; en cambio, el extracto de parte intermedia carece del poder de elevar la presión, dilatar los vasos renales y producir diuresis. La parte nerviosa contrae al útero 2-5 veces más que igual cantidad de parte intermedia y tiene propiedades hipertensoras, vasodilatadoras, renales y diuréticas. Sin embargo, un extracto de parte intermedia de título 100 veces más fuerte no produce la acción vascular y renal. Supone Herring que las células de la parte intermedia segregan la substancia activa con propiedad ocitócica; pero al disolverse esas células en la parte nerviosa (como él admite), aquella substancia se transforma y adquiere su poder vascular y renal.

Fühner anuncia que ha preparado diferentes principios activos, y es el caso de preguntarse si realmente eran preexistentes o han nacido en las manipulaciones, y si futuros investigadores no multiplicarán aún el número de substancias activas.

Guggenheim opina que al lado de una substancia específica hay aminas proteinógenas banales que la enmascaran. Por el estudio de la alteración a 100º, Adams opina que hay una sola substancia ocitócica que quizá se transforme en un producto inactivo.

## Naturaleza Química

Se trata, probablemente, de substancias básicas, pero se desconoce su composición centesimal, su fórmula bruta y su constitución química.

(1) Herring P. T., «Quarterly Journal of Exper. Physiol.», 1914, VIII, Nos. 2-3, 274.

Por sus propiedades fisiológicas presentan semejanzas con algunos compuestos químicos, sobre todo con la adrenalina, la histamina, algunas aminas del cornezuelo, etc.

Abel y Pincoffs, como hemos dicho ya, atribuyen la actividad del extracto hipofisiario a las albumosas.

Nos ocupamos en capítulo aparte de comparar sus efectos fisiológicos con los de la adrenalina.

Merece consideración el parecer de Führer, que ha señalado las semejanzas de su acción con la de la histamina.

La histamina eleva la presión y produce un paro respiratorio inicial. En dosis mayores hay descenso inicial de la presión acompañado de convulsiones. La curva de presión arterial presenta las ondulaciones de Traube-Hering.

Con una mezcla de histamina y tiramina se obtiene la acción típica de la hipofisina (según Führer, aunque esto no surge claro de sus gráficos).

Ambas substancias son estimulantes del útero, aunque Guggenheim observa que la histamina relaja al útero de rata (carácter diferencial).

Puedo agregar que ambas son broncoconstrictoras.

En realidad, la semejanza fisiológica mayor es el paro respiratorio inicial que ambas producen.

Pero en favor de un parentesco químico entre ambas substancias habla un hecho al que Führer atribuye importancia, y es que las inyecciones de histamina o de hipofisina inmunizan recíprocamente al animal para una inyección ulterior de la otra substancia sobre la respiración y la circulación. Parece que ambas substancias actúan sobre análogos puntos de ataque (1). Agreguemos que los experimentos de Frohlich y Pick son contradictorios de los ya citados, pues han constatado que la acción uterina del pituglandol es muy poco debilitada por la inyección previa de histamina.

Sugimoto ha observado discordancias en el útero de cobaya. Según Frohlich y Pick, la histamina no restaura la acción de la adrenalina impedida por ergotoxina, mientras que los extractos hipofisiarios consiguen restablecerla.

Por otra parte, las semejanzas no son muy estrechas y hay además profundas diferencias, así por ejemplo, la hipofisina es mucho menos tóxica que la histamina; la ergamina (fosfato de histamina) no tiene acción galactogoga y en cambio los productos hipofisiarios tienen una exquisita acción galactogoga.

La histamina no se destruye fácilmente por los álcalis (Guggenheim).

Por fin, Fenger ha obtenido extractos metílicos de lóbulo posterior más activos que la histamina (poder ocitócico).

Guggenheim señala algún parecido en la acción fisiológica y la alcali-labilidad del principio activo hipofisiario, la pilocarpina y la acetilcolina; pero, sin embargo, repetidas inyecciones de esta última substancia son activas cada vez. Supone que la substancia activa hipofisiaria es, verosímilmente, la unión etérea de una alcanolamina con un acyl-resto.

Robertson ha aislado del lóbulo anterior un lipoide Tethelin que contiene un grupo iminazólico, por lo que supone que pueda originar a la substancia activa de los extractos del lóbulo posterior. Recientemente afirma Robertson que Schmidt ha conseguido obtener, por acción de los alcalis fuertes, una solución que produce el efecto de los extractos de lóbulo posterior sobre el útero y la presión arterial.

## ¿Son realmente segregados los principios activos de los extractos?

Este punto es de importancia capital, pues si se consiguiera demostrar indiscutiblemente que la o las substancias activas de los extractos acuosos son segregadas, adquirirían una importancia fisiológica enorme. Recién entonces pudiera hablarse de un hormón. Como veremos luego, estamos aún lejos de ese *desideratum*.

La secreción en la sangre no puede investigarse por la imposibilidad absoluta que existe de recoger la sangre que sale por las venas de la glándula, dado el tamaño y situación anatómica de esos vasos.

Pero se ha afirmado que hay secreción en el líquido céfaloraquídeo al nivel del tercer ventrículo.

Livon (2). atribuyó al lóbulo nervioso la propiedad de conducir la secreción de la hipófisis hasta el cerebro. Así como, según la opinión de Lépine, la adrenalina sería difundida directamente a las fibras simpáticas, como los virus rábico y tetánico progresan a lo largo de los nervios, así los elementos nerviosos de la parte medular de la hipófisis conducirían el producto de secreción glandular. Apoya su parecer con la constatación de Paulesco, en perros, de que la sección del tallo pituitario produce la muerte...

(1) La falta de especificidad de este fenómeno ha sido demostrada repetidas veces; así la inyección de un extracto de organo puede impedir la acción de una inyección de un extracto de otro órgano (taquifilaxia cruzada). Se obtiene en estos casos una insensibilidad para una reacción fisiológica dada más bien que para una substancia determinada.

(2) Livon C., «C. R. de la Soc. de Biologie», 1908; 774.

La exigüidad de las venillas que ascienden junto al tallo pituitario, menores en número y tamaño que las que salen de la glándula y se echan en los plexos vecinos, no explicaría la producción de tan graves trastornos por simple falta de difusión venosa del segregado hipofisiario.

El primer hecho real en pro de la secreción intraventricular fué demostrado por Herring (1) meses antes de la publicación de Livon. Constató que las masas granulares, hialinas o coloideas que se ven en el lóbulo posterior de la hipófisis representan los productos de la actividad secretoria del revestimiento epitelial (parte intermedia), los que encontrando camino al través de los intersticios del tejido de la parte neuróglica, son finalmente descargados, por entre las células ependimiarias, en la cavidad del tercer ventrículo. Esta opinión, nacida del estudio de la hipófisis de gato, fué reforzada por el estudio del aspecto que adquiere la glándula después de la tiroidectomía, operación que produce un marcado aumento de esos cuerpos hialinos.

Si bien parecen haber sido vistos estos globos por autores precedentes, Gemelli por ejemplo, es evidente que no los han descripto con precisión ni les han dado importancia. El trabajo de Herring es, pues, fundamental al respecto.

La descripción y el parecer de Herring fueron confirmados por Crowe, Homans y Cushing en glándulas caninas modificadas por diferentes operaciones. A conclusiones semejantes en cuanto al paso de secreción o a la existencia de conexiones han llegado Creutzfeldt, Edinger (2), Wassing, etc.

Como aumentan los globos hialinos del lóbulo posterior después de las irritaciones mecánicas directas, y que la secreción interna del lóbulo posterior parece tener influencia sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (Cushing, Goetsch y Jacobson; The Johns Hopkins Bulletin, XXII, núm. 243; 1911), es probable que las glucosurias pasajeras que se observan a menudo después de los traumatismos de la cabeza sean debidas a un aumento de "descarga" de substancia hialina como consecuencia de una lesión del lóbulo posterior (Harvey Cushing, "Americ. Journ. of Physiol.", XXVII, pág. 65; 1910).

Cushing y Goetsch (3) han acumulado numerosas pruebas que corroboran y amplían su primer trabajo. Constataron que los glóbulos hialinos aumentaban: 1º extirpando otras glándulas endócrinas: tiroides, y en mayor cantidad después de la pancreatectomía total; 2º a consecuencia de irritaciones traumáticas, inyectando tinta china dentro del lóbulo infundibular; 3º después de las hipofisectomías parciales, en los restos vivaces y proliferantes de la parte intermedia; 4º en "obstrucciones experimentales" del tallo pituitario, realizadas en unos casos seccionándolo, en otros comprimiéndolo por una pinza de plata; 5º en hipófisis que habían sido ingertadas en la subcorteza cerebral para prolongar la vida de los perros hipofisioprivos. Los cuerpos hialinos de Herring difieren de la substancia coloide por sus distintas afinidades colorantes. La substancia coloide no es el principio activo, pero es presumible que lo sea la substancia hialina. La substancia coloide, segregada por la parte intermedia "puede ser precursora de la hialina. Es presumible que la parte nerviosa pueda tomar parte en la activación de las masas hialinas segregadas durante su paso hacia el infundíbulo, y sería entonces algo más que una simple canalización de salida. No es imposible que la neuroglia y también las células ependimiarias posean alguna función secretoria adicional, aparte de la que tiene la parte intermedia".

A estas pruebas histológicas añaden argumentos fisiológicos importantes.

En Junio de 1910 buscaron la acción sobre la presión arterial del líquido céfalorraquídeo extraído de un caso de hidrocefalia interna congénita, que les brindó la oportunidad de disponer de grandes cantidades de líquido céfalorraquídeo, obtenido por drenaje ventricular y lumbar. Evaporando el fluído en baño maría hasta el sexto de su volumen primitivo e inyectándolo a dos conejos, produjo una depresión arterial primera, seguida de elevación persistente de la tensión sanguínea con rarefacción y amplificación de los latidos, efecto semejante al que se obtiene con los extractos del lóbulo posterior de la hipófisis.

Algunas gotas del líquido concentrado, mezcladas con solución salina, dilataron clara y rápidamente la pupila del ojo enucleado de rana.

Inyectaron 5 $c^3$ de líquido concentrado a 1|30 de su volumen, a un perro de 6 kg., y obtuvieron: 1º con líquido ventricular un aumento desde 132 a 140 mm. Hg., después de una caída preliminar a 122 con aceleración respiratoria; 2º después de un intervalo, con líquido lumbar un aumento prolongado desde 120 hasta 130 mm. Hg.; 3º una tercera inyección de líquido lumbar dió la más alta elevación desde 120 hasta 146 mm. Hg.

Finalmente, ensayaron el líquido cerebroespinal de ocho enfermos, dos veces el ven-

(1) Herring P. T., «Quarterly Journal of Physiology», 1908, I, 121, 261, y 281.
(2) Edinger; «Arch. f. mikrosk. Anat.», 1911, LXXVIII, p. 496.
(3) Cushing H. y Goetsch E., «American Journal of Physiology», 1910; XXVII, p. 60.

tricular de dos enfermos de tumor cerebral con hidrocefalia consecutiva, en seis casos el fluído lumbar subaracnoideo de: 1 epiléptico, un caso de traumatismo reciente, 2 acromegálicos, 2 hipopituitarios con adiposidad, con resultados positivos concordantes.

Las cenizas de líquido céfalorraquídeo dilataron la pupila del ojo enucleado de rana, pero produjeron un fuerte descenso de la presión arterial, sin elevación ulterior, efecto probablemente debido a las sales de potasio.

En un caso, 15 $c^3$ de líquido normal de perro, obtenidos por punción raquídea, concentrados a 2 $c^3$, dieron una reacción dudosa.

---

Hemos repetido con Giusti (1) en 1911 las experiencias de Cushing y Goetsch, analizándolas luego por otros métodos que nos hacen arribar a resultados diferentes.

Uno de nosotros (Houssay, *Argentina Médica*, número 52, página 518; 1911) sostuvo, como resultado de sus experimentos, que el principio activo era producido por la parte intermedia o medular de la glándula, que se encontraba en mayor cantidad o era más activo en el lóbulo nervioso y en cantidades decrecientes a lo largo del tallo pituitario hasta en las paredes del comienzo del ventrículo medio. Esta afirmación contraria en parte a la anterior de Miller, Lewis y Mathews (2) representaría un refuerzo a la opinión de Cushing y Goetsch.

Tuvimos la suerte de conseguir grandes cantidades de líquido céfalorraquídeo humano extraído por punción intraventricular de un chico hidrocefálico del servicio del profesor doctor M. Herrera Vegas, y que nos fué facilitado por los doctores San Martín, Finochietto y Mezzadra, a quienes agradecemos su amabilidad.

Dispusimos del líquido de cuatro punciones de 120, 170, 150 y 180 $c^3$. Evaporadas la primera y tercera muestras a 4 y 5 $c^3$ respectivamente, es decir, al 1|30, en bañomaría, e inyectada cada una en las venas de un perro, nos dieron gráficos absolutamente iguales a los de Cushing y Goetsch. En la segunda experiencia inscribimos las contracciones vesicales, gástricas e intestinales y constatamos algún aumento de su amplitud. Cinco gotas de líquido diluídas en 5 $c^3$ de solución de cloruro sódico al 7 por 1000 produjeron la dilatación pupilar de los ojos enucleados de rana (*Leptodactylus ocellatus*).

De un sifilítico antiguo, sin lesión meníngea, en dos veces extrajimos 30 $c^3$ de líquido por punción lumbar. Concentrado a 2 $c^3$ e inyectado en la yugular de un conejo produjo elevación de presión con refuerzo cardíaco, después de un descenso previo de poca duración.

Juntando el líquido lumbar de varios sujetos, esterilizando 10 minutos a 100° después de cada adición, y conservándolo en la heladera, obtuvimos 80 $c^3$, que evaporados a 4 $c^3$ e inyectados en las venas de un perro, produjeron el mismo resultado.

Aprovechando la cantidad de perros que fueron muertos en el Laboratorio de la Facultad de Medicina para el estudio comparado de las corrientes alternadas y continuas, y los que en ese mismo laboratorio y en el nuestro fueron sacrificados para preparar un suero hipofiseotóxico, pudimos recoger 40 centímetros cúbicos de líquido céfalorraquídeo, a razón de 2 $c^3$ por animal, que se hervía a medida que se obtenía y se guardaba en heladera para conservarlo. Evaporado a 3 $c^3$ e inyectado en las venas de un perro produjo una caída primera de presión seguida de elevación arterial persistente (de 135 a 148 mm. Hg.)

También estudiamos el líquido céfalorraquídeo de caballo, que nos fué facilitado en cuatro ocasiones por el profesor doctor L. Van de Pas. En una primera experiencia, 80 $c^3$ reducidos a 5 $c^3$, e inyectados en la yugular de un perro de 11 kilogramos, produjeron un descenso primero de presión, seguido de un aumento persistente con refuerzo cardíaco y bradicardia.

Otra vez, 65 $c^3$ reducidos a 4 $c^3$ nos dieron un resultado análogo, con elevación de presión, pero sin refuerzo y bradicardia; y 40 $c^3$ evaporados a 1|2 $c^3$ y diluídos hasta 10 $c^3$ en soluto de cloruro de sodio al 7 por 1000, dilataron la pupila del ojo enucleado de rana (*Leptodactylus ocellatus*) y contrajeron el exófago aislado de sapo.

Conviene recordar que S. Pendleton Kramer ha constatado que los extractos de plexos coroideos causan efectos absolutamente opuestos a los que producen los extractos de hipófisis, pues son hipotensores.

De manera que, como se ve, nos resultaban hasta entonces comprobadas y ampliadas las constataciones de Cushing y Goetsch.

Pero otros métodos nos han conducido a opiniones bien diferentes.

Como lo ha demostrado uno de nosotros, el principio activo hipofisiario no es pre-

(1) Houssay y Giusti, *Algunas consideraciones sobre las relaciones de la hipófisis con el sistema nervioso;* «Argentina Médica», 1912, año x. N.° 4, 61, (con gráficos).

(2) Miller J. L., Lewis D. D. y Mathews S. A., «American Journ. of Physiol.», 1911, xxvii, «Arch. Intern. Med.», 1911, 8, 785.

cipitado por el acetato de plomo, eliminando el exceso de plomo por $SO_4Na_2$, $SO_4H_2$, $CO_3Na_2$, $SH_2$ (en este último caso evaporando a seco en el vacío en presencia de ácido sulfúrico y redisolviendo luego), de manera que nos propusimos controlar si la substancia activa del líquido céfalorraquídeo resistía a ese tratamiento.

En contra de lo que esperábamos, en los líquidos céfalorraquídeos humano y de caballo desaparecía completamente el poder hipertensor.

Dos porciones de 170 $c^3$ de líquido céfalorraquídeo, del chico hidrocefálico ya citado, fueron tratadas, una de ellas por acetato de plomo, luego $SH_2$, etc., la otra por acetato de plomo y luego $SO_4H_2$, neutralizando luego. En el primer caso se obtuvo una fuerte depresión, con ligera elevación ulterior, profunda depresión final y muerte a los 11 minutos. En el segundo caso hubo depresión inicial fuerte, ligera elevación ulterior, con ondulaciones, que persistió mucho tiempo, volviendo luego a normalizarse.

Dos porciones de líquido céfalorraquídeo de caballo—55 $c^3$—100 $c^3$—fueron tratadas por acetato de plomo. SH., evaporación en el vacio, disolución en 5 $c^3$ de solución salina isotónica. La primera nos dió hipotensión pasajera, la segunda una serie de ascensos y depresiones rápidas y regularmente alternadas.

Si, como se ve, el principio hipertensor del líquido céfalorraquídeo no resiste al acetato de plomo, puede afirmarse categóricamente que no es el mismo principio activo que se halla en el lóbulo posterior hipofisiario.

Haremos otra objeción a Cushing. Es poco probable que, como él afirma, la substancia de los globos hialinos sea el principio activo de los extractos del lóbulo posterior hipofisiario, porque tal como se ha aislado, es un producto cristalizado sumamente higroscópico y no se concibe su existencia en la glándula en estado sólido. Este punto quedará bien comprobado cuando se consigan encontrar reacciones microquímicas sensibles para caracterizarlo.

Simultáneamente con la publicación de nuestros experimentos apareció un trabajo de Carlson y Martín (1) quienes niegan también el pasaje de substancias activas de la hipófisis. El líquido céfalorraquídeo no contiene substancias presoras en cantidad demostrable; en inyección endovenosa no modifica la tolerancia para el azúcar en el perro, y no produce glucosuria.

H. Wassing (2), bajo la dirección de Biedl, no pudo constatar ningún efecto vaso-constrictor del líquido céfalorraquídeo sobre el sistema vascular de la rana. Hemos podido confirmarlo.

Sólo Bauer (3) ha querido apoyar el parecer de Cushing y Goetsch. Ha obtenido con inyecciones ventriculares de líquido céfalorraquídeo humano en conejo, descensos de temperatura como los que producen la Pituitrina y el Pituglandol (hago notar que en dosis relativamente grandes; por otra parte, el reactivo biológico usado es muy poco específico).

Los experimentos de Cushing y también los nuestros adolecían de una falta grave, la acción prolongada de la temperatura a que fueron sometidos pudiera haber debilitado o destruído a los principios activos, cuya termoresistencia es relativa. Convenía emplear un método más sensible, capaz de demostrar cantidades infinitamente pequeñas de substancia activa hipofisiaria. Conseguí este resultado empleando la mama como reactivo biológico (véase capítulo: Acción sobre la secreción de la leche). Mackenzie había hecho ya una constatación análoga.

Comprobamos que el líquido céfalorraquídeo aún en dosis de 50 c.c. no posee ninguna acción galactogoga. Dada la extraordinaria sensibilidad específica de la mama para los principios activos hipofisiarios, puede afirmarse nuevamente que aquel líquido no los contiene.

Es probable que las substancias activas, que constantemente se hallan en la hipófisis de todas las especies de vertebrados, y que no se hallan en otros órganos, deben estar íntimamente vinculadas a las funciones de dicha glándula.

Su papel puede ser encarado de tres maneras: a) o bien son substancias que la glándula necesita para su función; b) o son substancias que la glándula segrega; c) o bien son desechos específicos, inútiles ya y resultantes de las funciones de la glándula. No es posible emitir hoy por hoy ninguna opinión fundada que permita elegir entre estas tres hipótesis.

Son, por lo tanto, aventuradas todas las calificaciones de hormón galactogogo o diurético o cardiovascular, pues no está probada la realidad de la secreción de estas substancias. Las altas dosis necesarias para constatar experimentalmente estos efectos sobre-

(1) Carlson A. J. y Martín L. M., *Contribución a la fisiología de la linfa, etc.*, «American Journal of Physiol.,» 1911, 29, 65.
(2) Wassing H., *Sobre las vías de excreción de la hipófisis*, «Wiener Klin. Wochenschr.», 1913, 26, 1270
(3) Bauer, J., *Las relaciones de la hipófisis con la termoregulación;* «Wien. Klin. Woch.», 1913; 85; «Wien. Mediz. Woch.», 1914.

pasan evidentemente las cantidades que fisiológicamente pudieran segregarse. El acostumbramiento o agotamiento de la acción de esta substancia después de una primera inyección, armoniza mal con la opinión de una acción fisiológicamente continua de la misma. No hay, pues, argumentos serios para creer que sean hormones, y los hay en contra.

## Investigación y valorización biológica de los solutos hipofisiarios y de sus substancias activas.

Para comprobar si un extracto hipofisiario es activo y en qué grado, o investigar en un líquido orgánico la posible presencia de principio activo hipofisiario es necesario recurrir a los métodos biológicos, pues no se le conocen hoy por hoy reacciones químicas para descubrirlo y valorarlo.

En efecto, las únicas reacciones químicas conocidas son: el color rojo anaranjado con solución de ácido sulfanílico, nitrito sódico y amoníaco, la reacción de Pauly, y la coloración violácea con sales de cobre en medio alcalino (reacción de biuret); reacciones todas que resultan muy poco sensibles y carecen completamente de especificidad.

Los principales reactivos biológicos propuestos hasta hoy son: la presión arterial (Hallion y Carrion (1), Hamilton (2), el útero aislado de cobaya virgen (Dale y Laidlaw (3), Roth (4), el útero de rata (Guggenheim) (5).

Es indispensable establecer un distingo previo y es que el valor relativo de los métodos es diferente según que se desee saber simplemente si existe substancia hipofisiaria, o según que se trate de dosificar su acción fisiológica.

*El primer caso, averiguar si hay o no principios hipofisiarios,* se nos ha presentado ya al estudiar si ellos existían o no en el líquido céfalorraquídeo.

*El segundo caso, valorar o medir la actividad de un soluto,* se presenta a cada momento en Fisiología y en Terapéutica.

Para el primer caso se emplearán métodos más sensibles y sobre todo más específicos, en primer lugar y con manifiesta preeminencia la acción galactogoga por alguno de los métodos ya descriptos, especialmente el que he propuesto en la vaca; luego la acción sobre la presión arterial, y al mismo tiempo sobre la respiración; finalmente, la acción sobre el útero aislado, sobre el exófago de sapo, la diuresis. En cambio, se deben desechar o relegar a un segundo plano: la midriasis en el ojo de rana enucleado, la constricción en el sistema circulatorio de la rana (método Loven-Trendelenburg), la provocación de la glucosuria, porque no tienen especificidad ni tampoco sensibilidad.

Para el segundo objeto, titulación del valor de los solutos o extractos, convendrá, como aconseja Fühner (6), emplear como reactivo biológico el mismo órgano sobre el que luego se ha de aplicar fisiológica o terapeuticamente el extracto. Pero si se quiere saber si el extracto tiene el máximum de poder posible y todas las acciones en su plenitud, convendrá, sin discusión, buscar su efecto sobre la presión arterial del perro ó del conejo; ella es modificada de una manera muy específica en animales de una misma especie, y merece preferencia porque es la primera acción que se pierde cuando los extractos se van alterando. La manera mejor de realizar estas pruebas es comparando el efecto obtenido con el que produce un extracto recién preparado con glándula fresca. Los animales serán anestesiados con cloralosa (perro) o uretano (conejo) y las inyecciones serán venosas y rápidas.

El útero aislado de cobaya o coneja es un excelente preparado, es incomparablemente más sensible y permite hacer comparaciones con más exactitud que con cualquier otro reactivo biológico; pero no es específico. Este ensayo se empleará siempre junto con el anterior si el extracto tendrá uso obstétrico.

Según Guggenheim, el útero de rata se presta mejor, pues eleva su tono con preparados hipofisiarios, mientras que entra en relajación con la oxifeniletilamina, imidazoletilamina, secacornina. Sería, pues, un reactivo biológico diferencial.

En extractos preparados por mí y que destinaba a usos terapéuticos sobre músculos lisos (intestino y útero) he hecho inyecciones en hombre, en sujetos estreñidos, y esto me ha resultado excelente, fácil y al mismo tiempo útil para el sujeto.

Todas estas pruebas biológicas están supeditadas a posibles variaciones de sensi-

(1) Carrion y Hallion, *Sobre el ensayo experimental del extracto opoterápico de hipófisis*, «Bulletin Gén. de Therapeutique»., 13 de Marzo de 1917.
(2) Hamilton, « J. Am. Pharm. Ass.», Columbus, 1912, I, 1917.
(3) Dale y Laidlaw P. P., *Un método de titular extractos pituitarios (infundibulares)*, «Journ. of Pharmacology and Experimental Therapeutics», 1912, IV, N.° 1, 75.
(4) Roth G. B., *Pituitary Standardization*, «Bull. N.° 100 Hyg. Labor. U. S. P. H. S.», 1916.
(5) Guggenheim, loco citato, ver *Acción sobre útero.*
(6) Fuhner, H., *Investigaciones farmacoiógicas sobre los compuestos activos de la hipófisis*, «Zeitschrift für die gesamte Experimentelle Medizin», 1913, I, 397.

bilidad del preparado usado; convendrá, por lo tanto, que, en cuanto sea posible, se empleen dos o más reactivos o se hagan dos o más pruebas con cada uno.

*Método de Roth* (4)— De gran voga en Estados Unidos de Norte América, donde es método oficial de prueba. Emplea el útero de cobaya virgen como reactivo biológico, siguiendo el método de Dale y Laidlaw, del cual es una variante. El útero de cobaya virgen presenta ventajas comparado con los de laucha, perra y gata.

Colocado el útero en sol. de Ringer Locke (ClNa 0.9 o|o; ClK 0.42 o|o; $Cl_2Ca$ 0.024 o|o; $CO_3HNa$ 0.03 o|o; glucosa 0.1 o|o) oxigenado y a temperatura constante, se cambia la solución por una dilución de la solución a ensayar al 1:1000 o más diluída, en el mismo líquido. Obtenida la mayor altura de la contracción, se cambia ese líquido por sol. de Ringer Locke y cuando el útero está normalizado, al rato, se cambia por una solución de $\beta$ imidazoletilamina al 1:20.000.000 que sirve como tipo o *Standard*. Si, como suele ser la regla, esta solución da contracción algo menos alta que la de la dilución hipofisiaria ensayada, se cambia por Ringer Locke hasta normalización del útero; luego se va probando con diluciones al 1:5000, 1:7000, etc., de la solución ensayada hasta obtener una elevación uterina igual a la del *Standard*. Se dice entonces que el título es 1:5000 o 1:7000, etc., cuando 1 $c^3$ de la sol, ensayada diluído en Ringer Locke a ese título da la misma elevación que la sol. de $\beta$ imidazoletilamina al 1:20.000.000.

Lo original de este método consiste en usar esta substancia como término de comparación. Roth la adopta por ser un producto químico definido cuya acción uterina se asemeja a la de los extractos hipofisiarios.

Este método es el más sensible que se conoce, salvo, a nuestro juicio, el test de la acción galactogoga, pero solamente informa del valor ocitócico que, según mis ensayos y los de Roth mismo, no siempre coincide exactamente con el hipertensor, aunque generalmente van paralelos.

Hamilton y Rowe (1) hacen observar que el método es inseguro cuando las diluciones se extreman, pues el útero aislado no valora exactamente el poder ocitócico clínico ni el poder hipertensor.

Con todo, este método es el mejor que se conoce para la valoración farmacológica, pero creemos útil añadir el ensayo del poder hipertensor.

(1) Hamilton H. C. y Rowe L. W., «J. Lab. and Clin. Med.», 1916-17, N.º 100, n. 120.

CAPITULO III

# CONOCIMIENTOS GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE LOS SOLUTOS O EXTRACTOS HIPOFISIARIOS

## Nomenclatura General

El nombre de extractos, generalmente empleado, es muy poco preciso; así Carnot y Gilbert (1) han llamado extractos totales a los polvos glandulares, para distinguirlos del producto de evaporación de las soluciones glandulares que llamaban extractos parciales. Otros autores llaman extracto a soluciones obtenidas por maceración (acuosa, glicérica, en suero isotónico, etc.), por cocción, etc. Por fin, otros reservan el nombre a los productos de evaporación de las soluciones anteriores. El término de extractos carece, pues, de precisión.

En Fisiología se han designado generalmente con este nombre al segundo tipo de productos, es decir, a las soluciones obtenidas por maceración o cocimiento.

Sin embargo, habría, a mi juicio, manifiesta conveniencia en establecer una nomenclatura uniforme o precisa en Farmacología, Terapéutica y Fisiología, y esa podría ser la que rige en Farmacia galénica. Así el nombre genérico sería el de solutos (productos obtenidos por solución), los solutos hechos por maceración (en frío) serían macerados, los solutos hechos por decocción serían cocimientos o decoctos, etc., y habrían solutos acuosos, glicerinados, etc. La introducción de esta nomenclatura en Fisiología se justifica si reflexionamos que muchas investigaciones fisiológicas sirven de punto de partida a aplicaciones terapéuticas y que inversamente los productos medicamentosos comerciales se aplican luego en Fisiología. Además, toda simplificación o unificación significa un progreso.

Otra práctica incorrecta es la de denominar estos preparados como si representaran principios activos glandulares. Así, el nombre de hipofisina (que simula por su terminación ser de un alcaloide o substancia activa), ha sido empleado comercialmente para designar: polvos glandulares, extractos glandulares (macerados, glicerinados), etc. Por eso lo he combatido siempre. Con más derecho lo aplica Fühner a la mezcla de substancias activas que ha conseguido aislar; pero aun así, como esta substancia no es sino una parte de los elementos activos que hay seguramente en la glándula, y probablemente no es el que en su función es el más importante, la designación resulta excesiva. Por eso, convencido de lo que digo, no quise dar ese nombre al producto que extraje en 1911 y lo llamé *principio activo de los extractos hipofisiarios*. Comprendo que, por brevedad, el nombre de hipofisina, que suena mejor, debía tener, tuvo y seguirá teniendo éxito.

Para estudiar metódicamente este asunto, vamos a considerar.

## Actividad fisiológica de los extractos de diferentes tejidos de la glándula.

Desgraciadamente, es imposible aislar completamente cada una de las tres porciones histológicas de la glándula. Macroscópicamente se consiguen separar dos lóbulos: ante-

(1) Carnot P. y Gilbert A., «Congreso de Medicina de Montpellier», Abril de 1898.

rior y posterior. El lóbulo anterior comprende la masa más considerable de la parte glandular al que adhiere una delgada hojuela de parte intermedia. El lóbulo posterior macroscópico consta de la neurohipófisis, a la que adhiere la casi totalidad de la parte intermedia.

Ahora bien, los extractos de lóbulo anterior tienen actividades limitadas, los de lóbulo posterior tienen propiedades activísimas. ¿A cuál de sus partes lo deben, a la neurohipófisis o a la parte intermedia?

R. Silvestrini y A. Baduel (1) separaron en un caso las dos partes del lóbulo posterior y reconocieron que sólo la parte epitelial (parte intermedia o medular) poseía el poder de impresionar la circulación, mientras que la parte nerviosa, separada de su revestimiento glandular, era inactiva.

Blair Bell (2), Sandri (3) y yo mismo (4), partiendo del concepto *a priori* de que una actividad tan considerable debía necesariamente atribuirse a la secreción de un producto definido por una parte glandular, opinamos que la parte activa del lóbulo posterior era la capa epitelial (parte intermedia) que lo envuelve en su límite con la cavidad hipofisiaria. Sin embargo, esta idea *a priori* no parece tan indiscutible hoy, pues Achúcaro y otros creen que la neuroglía puede ser un vasto sistema glandular; por lo tanto, si así fuera, el tejido del lóbulo nervioso hipofisiario podría producir substancias activas.

Ya Osborne y Vincent (5), en 1900; Fodera y Pittau (6), en 1909; Salvioli y Carraro (7), en 1908; Swale Vincent (8), nuevamente en 1910, afirmaron que la parte nerviosa o infundibular privada de los elementos epiteliales era mucho más activa que la parte periférica que contiene la capa epitelial. No sólo posee mayor poder cardiovascular, sino también diurético (Schafer y Herring, 1906). En conclusión, admiten todos ellos que la parte nerviosa contiene la substancia activa y que la capa epitelial no tiene ninguna importancia en la producción de los fenómenos, como tampoco el lóbulo glandular.

En mi primera publicación, aunque inclinado a sospechar que la parte epitelial producía el principio activo, no pude obtener un resultado seguro. "Como este punto es de importancia fundamental, nos proponemos—dije—tratar de conseguir una demostración evidente en pro o en contra".

He practicado, por lo tanto, numerosos ensayos (9) y en ocho casos, separando la parte nerviosa central de la capa periférica epitelial, operación que deja siempre adherida a esta última un poco de aquélla, pude comprobar que los extractos de la parte nerviosa (microscópicamente libre de elementos de la capa epitelial) poseían una acción cardiovascular cuantitativamente más intensa que la de los extractos de la parte epitelial; estos últimos eran, en cambio, más tóxicos.

Miller y Lewis, y luego Miller, Lewis y Matthews (10) han observado que:

"Los extractos de la parte intermedia privada (por alcohol) de la substancia depresora, causaron en inyección venosa un efecto presor claro. Los extractos de la parte nerviosa libre de la substancia depresora propia y de la parte intermedia, produjeron también efecto presor, en inyección intravenosa. La substancia presora es aparentemente segregada por la parte intermedia, pero pasa a la parte nerviosa. No necesita ser activada por la parte nerviosa antes que pueda ejercer su efecto presor.

"Los extractos del tallo de la hipófisis de buey nunca dieron efectos presores en inyección intravenosa. Hay, por lo tanto, una clara interrupción en el paso de la substancia presora desde la parte nerviosa al ventrículo.

"La parte del lóbulo anterior inmediatamente adyacente a la hendidura contiene grupos de células pertenecientes a la parte intermedia. Los extractos de esa parte de la glándula, libres de la substancia depresora, producen el mismo efecto presor que los extractos de la parte intermedia del lóbulo posterior. Este tejido causa probablemente la elevación secundaria notada por Hamburger después de las inyecciones de extracto de lóbulo anterior, y también la reacción de Ehrmann, obtenida ocasionalmente por Franchini usando extractos del lóbulo anterior".

"Hemos obtenido un decidido efecto presor con el contenido de un quiste de la parte intermedia. La substancia que disminuye la frecuencia cardíaca, notada por Howell, está depositada en mayor cantidad o, por lo menos, en su forma más activa en la parte

(1) Silvestrini R. y Baduel H., «Instituto Umbro di Scienze e Lettere», 23 Mayo 1907.
(2) Bell Blair, «British Medical Journal», 1909, Dic. 4, p. 1609.
(3) Sandri, «Arch. Ital. de Biol.», 1909, li, p. 336-348.
(4) Houssay, Tesis de Buenos Aires, 1911.
(5) Osborne W. A y Vincent S., «British Medical Journal», 1900, Marzo 3, p. 502.
(6) Fodera F. A. y Pittau L., «Arch. Ital. de Biol.», 1909, lii, 370.
(7) Salvioli y Carraro A., «Arch. Ital. de Biol.», 1908.
(8) Vincent S., «British Medical Journal», 1910, p. 350.
(9) Publicado en mis «Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios», 1911.
(10) Miller J. L., Lewis D. D. y Mathews S. A., «American Journal of Physiology», 1911, xxvii; «Arch Inter. Med.», 1911, viii, p. 785.

nerviosa. Los extractos de la parte intermedia, en su forma más pura, no dan esa reacción".

Wiechowski ha demostrado la actividad de los extractos de la neurohipófisis humana, lo que confirmo.

He realizado en 1911 (1) experimentos con hipófisis de buey, elegida por su tamaño y subdivisión estructural muy manifiesta, que empleaba a su llegada del matadero, tres o cuatro horas después de la muerte del animal.

He elegido tres experimentos de prueba o testigos (test o standard, como llaman los ingleses): 1º acción sobre la presión arterial carotídea del perro; 2º sobre la pupila de rana; 3º sobre el exófago de sapo. Más tarde he empleado el útero de cobaya y busqué también la acción galactogoga.

Preparaba decoctos a igual título en solución de cloruro de sodio al 7 o|oo de las siguientes partes:

1º *Lóbulo anterior, privado de la capa adyacente a la hendidura hipofisiaria.*

2º *Parte del lóbulo anterior adyacente a la hendidura (histológicamente formada por la porción delgada de la parte intermedia,* a la que adhiere parte del lóbulo anterior dejado por la navaja).

3º *Substancia coloide aglomerada amenudo en la hendidura hipofisiaria.*

4º *Parte intermedia o medular adherente al lóbulo posterior* (separada con navaja, lo que deja adherentes algunas porciones del lóbulo nervioso).

5º *Lóbulo nervioso o infundibular.*

6º *Parte del tallo pituitario que se extiende hasta un poco por encima del nivel de la dura madre.*

7º *Parte del tallo pituitario situada por encima del nivel de la dura madre* y correspondiendo al comienzo de la cavidad del tercer ventrículo, cuyo prolongamiento llega hasta allí.

El esquema de la fig. 1 hace comprender mejor nuestra descripción.

Los resultados concordantes obtenidos por todos estos métodos fueron:

Los extractos de lóbulo anterior puro y de substancia coloide no produjeron acción cardiovascular, no contrajeron los músculos lisos, ni fueron galactogogos.

Los extractos de la parte del lóbulo anterior adyacente a la hendidura hipofisiaria (histológicamente perteneciente a la parte intermedia) produjeron un pequeño descenso de presión seguido de una ligera hipertensión duradera con refuerzo cardíaco (v. fig. 7), contrajeron al exófago de sapo y produjeron midriasis en el ojo enucleado de rana, tuvieron efecto galactogogo.

Los extractos de la parte intermedia adherente al lóbulo nervioso, separada con una navaja, que le deja siempre restos de éste último, produjeron los mismos efectos, pero más intensos aún.

Los extractos de lóbulo nervioso, libre de parte intermedia, produjeron efectos mucho más intensos.

Los extractos de la parte del tallo infundibular vecina al lóbulo nervioso produjeron iguales efectos, aunque algo atenuados.

Finalmente, los extractos de la parte de tallo pituitario colocada por encima de la tienda de la hipófisis produjeron los mismos efectos, pero más atenuados aun.

Como los resultados de estas dos últimas experiencias contradicen los de Miller, Lewis y Mathews, he repetido los experimentos varias veces.

Por fin, y el hecho es conocido por todos los fisiologistas, los extractos de tejido nervioso cerebral de las partes adyacentes, produjeron únicamente una depresión arterial poco duradera.

Investigando la acción galactogoga, en vacas, constatamos que sólo el lóbulo posterior era activo. En los experimentos comparativos fué, al parecer, más activa la parte epitelial (intermedia) que la parte nerviosa (2).

La interpretación más probable de estos resultados es, a mi juicio, la siguiente:

El principio activo que produce la contracción de las fibras musculares lisas y la elevación de presión arterial con refuerzo de las pulsaciones cardíacas es producido por las células de la parte intermedia y difundido en el lóbulo nervioso, donde se acumula, encontrándosele en cantidad decreciente en el tallo pituitario hasta la cavidad del ventrículo cerebral medio.

El principio activo no es precipitado por el acetato de plomo (3) eliminando luego el exceso de plomo con $SO_4 H_2$ o $SH_2$ (en este último caso se debe evaporar en el vacío y redisolver). Traté de esta manera a todos los extractos que había ensayado y los efectos obtenidos fueron idénticos.

(1) Houssay B. A., «Argentina Médica», 1911, N.º 52, p. 518.
(2) Houssay B. A., Giusti L. y Maag C., «Revista Soc. Médica Arg.», 1913, xxi, 365. — Houssay B. A. «Semana Médica», 1914, Agosto, 301.
(3) Wiechowski, La absorción parcial disminuye la acción que se produce.

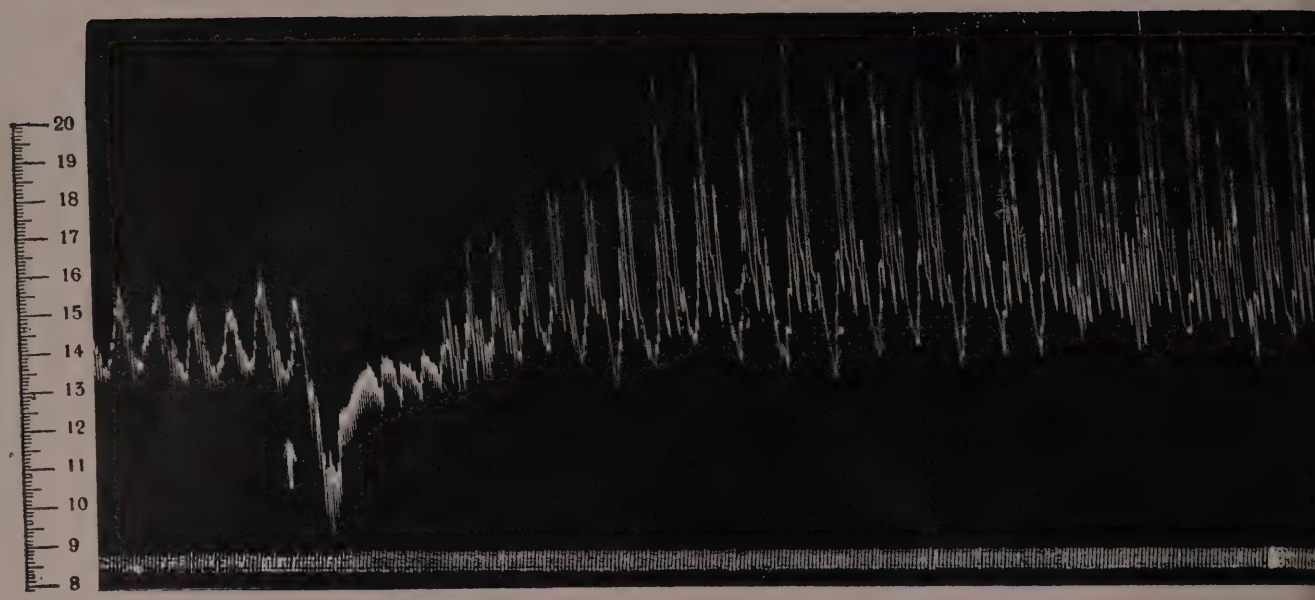



Fig. 19 — Presión carotídea. Perro 6700 g., cloralosado, inyección venosa (safena) de 7 c³ de cocimiento al 1 % de la parte del tallo pituitario más lejana de la glándula, (hipófisis de buey). Tiempo en segundos.

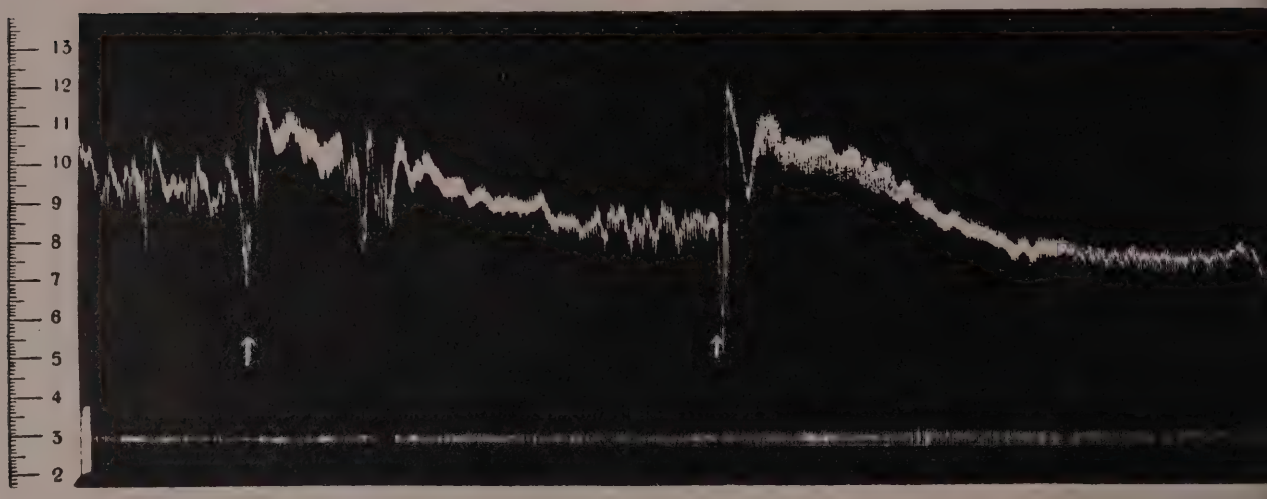



Fig. 20 — Conejo de 2800; presión carotídea, inyección venosa (yugular) de: 1.º de 3 c³ de cocimiento al 1 % de la parte superior del tallo pituitario; 2.º de 3 c³ de cocimiento al 1 % de la parte inferior del tallo próxima a la glándula. Hipófisis de novillo. Tiempo en segundos.

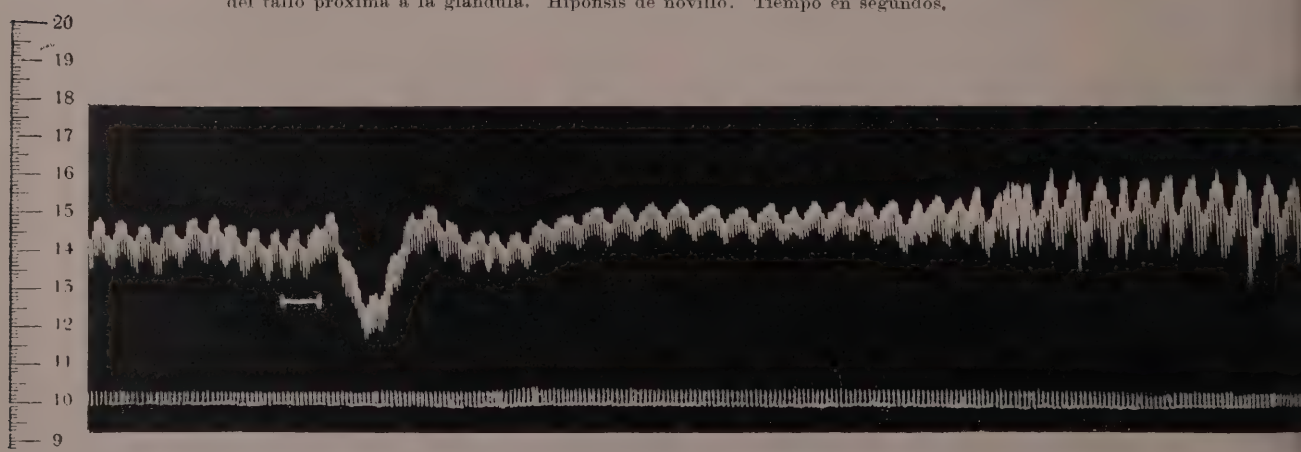



Fig. 21 — Presión carotídea. Perro 7200 g. cloralosado, iny. venosa (safena) de 8 c³ de coc. al 4 % de la parte del lóbulo anterior limítrofe con la hendidura hipofisiaria. Tiempo en segundos.

Otra prueba de la individualidad de la parte intermedia resulta del estudio de la toxicidad de los extractos (1).

Los macerados de hipófisis entera de buey o novillo mataron al kg. de conejo con la dosis de 0,17 g. de glándula.

Los macerados de lóbulo posterior macroscópico (comprendiendo el lóbulo infundibular y la parte intermedia) mataron al kg. de conejo con 0,15 g. de lóbulo.

Los macerados del lóbulo anterior de la misma glándula mataron al kg. de conejo en dosis equivalente a 0,27 g. de lóbulo.

Pero, y esta es la parte más interesante, los extractos de la parte intermedia adherente al lóbulo infundibular resultan ser los más tóxicos.

Transcribo de uno de mis trabajos (2) el siguiente cuadro de los resultados que obtuve comparando la toxicidad de la parte epitelial (parte intermedia) y de la parte nerviosa (lóbulo nervioso o infundibular propiamente dicho) del lóbulo posterior macroscópico de la hipófisis de buey:

| | Peso | Parte | Muerte en | Líquido inyectado | Título | Equivale por kgr. de conejo a gr. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Experiencia 1.ª | | | | | | |
| Conejo m | 1800 | epit. | 7' | 6 c³ | 1 % | 0.0333 |
| » m | 1600 | nerv. | sobrevive | 6 c³ | 1 % | 0.0375 |
| Experiencia 2.ª | | | | | | |
| Conejo h | 1350 | epit. | 5' | 5 c³ | 1 % | 0.037 |
| » m | 1280 | nerv. | sobrevive | 5 c³ | 1 % | 0.039 |
| Experiencia 3.ª | | | | | | |
| Conejo m | 1750 | nerv. | 4' | 4 c³ | 2 % | 0.045 |
| » m | 1850 | nerv. | sobrevive | 2 c³ | 2 % | 0.021 |
| » h | 1900 | nerv. | sobrevive | 1 1/2 c³ | 2 % | 0.015 |
| » m | 1870 | epit. | muerte | 2 c³ | 2 % | 0.021 |
| » m | 1920 | epit. | muerte | 1 c³ | 2 % | 0.010 |
| » h | 1820 | epit. | sobrevive | 0.75 c³ | 2 % | 0.008 |

Los resultados son terminantes y demuestran la mayor toxicidad de la parte epitelial (parte intermedia).

Estudios de algunos autores refuerzan esta aseveración.

Sandri observó que las inyecciones subcutáneas repetidas de extractos de glándula entera podían provocar, a veces rápidamente, la muerte del animal. La parte de la glándula que ejercía un poder tan activo era la parte posterior del lóbulo glandular, es decir, la parte intermedia. Practicando en cobayos muy jóvenes, inyecciones de las diferentes partes de la hipófisis, comenzando por dosis mínimas y aumentando hasta llegar a dosis elevadas, observaba: que, a los 75 días del comienzo de la experiencia, los cobayos a quienes se practicaron inyecciones de los extractos del lóbulo nervioso o de la glándula entera, no habían alcanzado el volumen de los cobayos normales de control. Suprimiéndoles las inyecciones llegaban, en corto plazo, a tener las dimensiones y tamaño de los testigos. Atribuyó Sandri estos efectos a una acción tóxica propia de la parte epitelial posterior del lóbulo glandular.

Franchini, al estudiar la toxicidad de los extractos hipofisiarios, observó que el lóbulo anterior, aislado de la capa epitelial vecina a la hendidura (y que corresponde a la parte intermedia) no provoca, aun en altas dosis, en los conejos, más que perturbaciones leves; pero unido a la capa epitelial, puede provocar efectos mortales.

Biedl constató que el lóbulo anterior producía a veces efectos uterinos, que obedecen seguramente a la misma causa.

Los experimentos recientes de Herring (3) coinciden en parte con los míos: ha observado que la acción uterina de los extractos de la parte nerviosa es 2 a 5 veces mayor que la de los de la parte intermedia; los de la parte glandular no son activos (pruebas de acción sobre la presión, útero, riñón y orina, secreción láctea). Los extractos de parte intermedia y nerviosa son galactogogos. El extracto de hipófisis de *Raia clavata*, que no tiene parte nerviosa, contrae al útero de rata. El contenido de la hendidura hipofisia-

(1) Houssay B. A., Véase: *Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios*. 1911, o el capítulo *Toxicidad*, pág. 60.
(2) Houssay B. A., *Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios, etc.*, 1911, p. 67.
(3) Herring P. T., «Quarterly Journal of Experimental Physiology», 1914. VIII, p. 245 y 267.

ria es inactivo. Opina que probablemente la substancia activa es segregada en la parte intermedia (en forma activa para el útero) y adquiere mayor acción hipertensora y renal en la parte nerviosa.

Asegura (y en esto discrepan (1) nuestros resultados) que los extractos de parte intermedia inyectados al gato no aumentan la presión y no producen dilatación renal y diuresis como los extractos de parte nerviosa.

De manera que, en la hipófisis como en las suprarrenales, hallamos dos partes glandulares: una parte anterior o cortical, homologable a la parte cortical de las suprarrenales, y una parte medular (parte intermedia), homologable a la parte medular de las cápsulas suprarrenales.

La parte cortical o glandular de la hipófisis es seguramente la porción glandular más importante, a juzgar por los resultados del método de extirpación, pues su ablación produce la muerte (Paulesco, Cushing), y, sin embargo, salvo la caquexia hipofisi opriva y el sindrome adiposo-genital experimental (que he obtenido) u observado en el hombre, poco sabemos de sus funciones.

Se acepta generalmente que el adenoma de la parte glandular produce, por un exceso de función, la acromegalia, aunque esta enfermedad no se ha podido aún reproducir experimentalmente.

Análoga cosa sucede con nuestros conocimientos respecto de la substancia cortical de las suprarrenales, a pesar de su mayor tamaño comparada con la medular, que hace sospechar su rol preponderante, poco sabemos con precisión de su fisiología íntima.

La parte medular o intermedia de la hipófisis contiene, como la parte medular de las suprarrenales, una substancia vasoconstrictora que influencia al corazón y a los músculos lisos y estriados, pero el principio activo de ambas es distinto y hay también diferencias en su manera de actuar.

Esta disposición de la doble parte glandular hipofisiaria, o por lo menos de la división de su tejido epitelial en dos partes diferentes, semejante a la que se observa en las suprarrenales y que es anatómica y fisiológicamente más completa en el aparato tiroideo, tiroides y paratiroides, glándulas todas puramente endócrinas, constituye un detalle interesante de la extructura de estos órganos glandulares y seguramente obedece a algún motivo o motivos fisiológicos aun desconocidos.

Esta división debe tener una causa importante, porque en la célula hepática, por ejemplo, tenemos el caso de un elemento celular único capaz de desempeñar más de veinte funciones. La diferenciación celular mayor que vemos en las glándulas endócrinas hace suponer una especialización funcional más completa de cada clase de elementos celulares.

Conviene quizá tener presente el concepto de la doble porción glandular hipofisiaria, en Fisiopatología y en Anatomía patológica.

En la hipófisis humana, que carece normalmente de cavidad hipofisiaria y cuyo lóbulo anterior es muy alargado transversalmente, considero oportuno, cuando se pretenda hacer el examen histológico de la glándula, efectuar siempre cortes que permitan estudiar la substancia intermedia.

A) De manera que, en la hipófisis deben distinguirse tres partes: 1º Glandular o glandular anterior o epitelial anterior o cortical; 2º Intermedia o epitelial posterior o medular; 3º Lóbulo infundibular o nervioso o neurohipófisis.

B) La individualidad funcional de la parte intermedia debe considerarse como probable: 1º Por su extructura histológica especial e irrigación diferente; 2º Porque suministra extractos que elevan la presión arterial y refuerzan los latidos cardíacos, etc.; 3º Porque es la parte más tóxica de la hipófisis. La capa epitelial del lóbulo glandular que reviste la cavidad hipofisiaria pertenece a la parte intermedia porque posee esos tres caracteres.

C) El principio activo de los extractos hipofisiarios es segregado probablemente por la parte intermedia y es difundido en el lóbulo infundibular, donde o se deposita y concentra o adquiere toda su actividad. Es más probable lo primero.

Dicho principio activo se encuentra en cantidades decrecientes a lo largo del tallo pituitario hasta en la misma pared del prolongamiento del ventrículo cerebral medio.

D) En todos los estudios de fisiopatología y de anatomía patológica conviene tener presente este concepto de la posible dualidad funcional de las dos partes epiteliales de la hipófisis.

E) En el estudio histopatológico de la hipófisis humana deberá examinarse siempre la parte intermedia.

(1) He experimentado en perros y conejos, no en gatos.

## Resumen de las propiedades fisiológicas de los extractos de cada una de las partes glandulares

*Lóbulo anterior.*—Sus extractos tienen pocas propiedades: son los menos tóxicos, en dosis relativamente altas bajan la presión arterial y debilitan y aceleran los latidos cardíacos, disminuyen la amplitud respiratoria; pero, en general, son inactivos sobre los músculos lisos; no son galactogogos, etc.

La inconstante acción midriática (Franchini), uterina (Biedl), hipertensora secundaria, que a veces producen, se debe a la delgada hojuela de parte intermedia que lleva adherida. Tienen, sin embargo, influencia sobre el recambio respiratorio (Falta y Bernstein). Modifican algo el estado histológico de otros órganos (Delille).

*La substancia coloide*, interpuesta entre las dos hojuelas de la parte intermedia, es completamente inactiva o algunas veces débilmente ocitócica.

*El lóbulo posterior* suministra extractos muy activos. La parte nerviosa y la hoja de parte intermedia que lleva pegada tienen propiedades análogas; los extractos de la parte intermedia son más tóxicos y de acción cardiovascular menor que los de la neurohipófisis, pero su efecto galactogogo parece ser un poco mayor.

*De la hipófisis faríngea*, que ha sido muy estudiada microscópicamente (Erdheim, Arai, Civalleri, Haberfeld, Citelli, Arena, Pende, Novi, Tourneux, Poppi, Frazer, J. Kon, Christeller, Levi, Bryant, Martiri, etc.), no se han averiguado, que yo sepa, las propiedades de sus extractos.

## Técnica de preparación de los solutos o extractos

No he de ocuparme aquí de la preparación de los productos órganoterápicos de hipófisis; al que esto interese, puede consultar el capítulo correspondiente de mi tesis inaugural.

Deseo dar aquí algunas normas fundamentales para la preparación de los extractos con destino a investigaciones fisiológicas.

Dos puntos fundamentales deben establecerse ante todo:

1º *Para las investigaciones fisiológicas con extractos de glándulas de secreción interna es indispensable que el experimentador los prepare personalmente.*

2º *Los extractos hipofisiarios son alterables, y al alterarse se modifican considerablemente sus propiedades.*

La exigencia que consigna el primer precepto no rige, es claro, para las aplicaciones terapéuticas corrientes del médico; pero deben respetarse por el fisiólogo que desee formarse una opinión sobre los extractos de un órgano dado. No es lo mismo emplear productos comerciales.

En efecto, los extractos hipofisiarios son alterables y al hacerlo modifican considerablemente sus propiedades. A esto atribuyo la mayor parte de las contradicciones que sobre su acción fisiológica se observan tan frecuentemente en la literatura.

Los macerados acuosos, en solución salina fisiológica, en líquido de Locke, y los glicerinados, son activos y modifican a la presión arterial y al pulso en forma perfectamente idéntica. Para asegurar la perfecta solubilización de la totalidad de principios activos, triturábamos la glándula con arena fina, purificada, lavada y seca. Pudimos darnos cuenta bien pronto que no convenía macerar mucho tiempo los extractos, porque si bien la mayor parte de ellos son aún activos al cabo de 24 horas, a veces han perdido ya su actividad o la pierden más tarde, aun cuando el preparado haya sido hecho asépticamente con material estéril y la glándula sea recogida con instrumentos también esterilizados. En cambio, con macerados recientes o de pocas horas, los resultados son constantes. Esta alteración de los productos hipofisiarios preparados en frío, explica, quizá en parte, muchas de las contradicciones de los autores respecto de los caracteres habituales de la curva de presión, después de la inyección de los líquidos hipofisiarios.

Los macerados acuosos o salinos pierden bastante pronto su actividad, los glicéricos más lentamente. Una cierta acidez favorece la conservación, los álcalis son muy nocivos.

Los decoctos de la glándula, durante diez minutos o media hora, suministran un producto muy activo, con el que se obtienen pronunciadas la depresión primera de la curva y las pulsaciones reforzadas ulteriores. Pero, en rigor, no hay diferencia real entre estas curvas y la que da el macerado en frío. Más bien, si hay alguna diferencia, creemos que es porque en caliente se obtiene una solubilización más completa de los principios activos. Todos estos macerados o decoctos conservan intacta su actividad cuando se les filtra por papel.

Estos datos tienen verdadero valor práctico, porque permitirán la preparación de solutos esterilizables por el calor y sin embargo, bien activos.

Los cocimientos tienen acción análoga a la de los macerados. Se ha generalizado la idea errónea de que la ebullición prolongada no altera los principios activos; pero ello es inexacto: hay una progresiva alteración, mucho más rápida a 120° que a 100°, más rápida en medios alcalinos. Lo he señalado en 1911 y lo ha confirmado recientemente Adams. Este autor ha demostrado que el principio ocitócico se altera rápidamente cuando la H ion concentración es del orden $N \times 10^{-5}$, mientras que es termoestable si se aumenta la concentración H ion al orden $N \times 10^{-3}$.

Si luego de preparados los cocimientos deben esterilizarse en caliente para conservarlos, esto puede ser una causa de alteración, que se atenuará mucho si la acidez es suficiente. La alteración ulterior de los cocimientos es más lenta que la de los macerados. La alteración se hace siguiendo una evolución uniforme que detallaremos en el título siguiente.

Si los cocimientos han sido desalbuminados con ácido acético o acetato de plomo, hay siempre una ligera pérdida de la actividad inicial, pues los precipitados albuminosos absorben algo la substancia activa.

Los extractos alcohólicos, etéreos clorofórmicos de la glándula total, o de cada uno de sus lóbulos separadamente, disueltos en solución salina fisiológica de cloruro sódico, y filtrado este soluto para eliminar las grasas tan abundantes en el lóbulo anterior, no modifican la presión arterial. Estas experiencia fueron repetidas tres veces para cada extracto, preparado en cada caso con tres glándulas o tres lóbulos separados. Alguna vez demostró una pequeña actividad el extracto alcohólico del lóbulo posterior, produciendo un pequeño ascenso y algunas pulsaciones reforzadas. En cambio, el alcohol metílico disuelve la substancia hipertensora y ocitócica.

Fig. 22 — Perro 10200 g. cloralosado, presión carotidea, neumograma. — En la flecha se inyecta el cocimiento durante 5 minutos en 10 $c^3$ de sol. fisiológica de 0,10 g. de polvo de lóbulo posterior de hipófisis secado a 50°.

El efecto depresor que señalaron Schafer y Vincent, preparando el extracto alcohólico del lóbulo posterior redisolviendo en éter, evaporando y disolviendo finalmente en solución salina, lo hemos podido constatar, pero es poco marcado.

Respecto de la preparación de los productos y extractos hipofisiarios, indicaremos en resumen:

El polvo glandular deberá hacerse en el vacío, a 0°, sobre ácido sulfúrico, sin desengrasar. (La glándula es muy putrescible). En caso necesario, puede secarse a 45°-50° en corriente enérgica de aire. En esta última forma los extractos elevan generalmente la presión arterial sin hipotensión primera. (figura 22).

Los macerados convendrá emplearlos recientes; bien triturado el órgano, se agita 20-30-10 minutos con el solvente, mejor agua salada fisiológica o líquido de Ringer.

Los cocimientos con una cocción breve y preparados extemporáneamente, son el preparado de elección para conservar y sin laboratorio especial pueden hacerse bien.

Se evitará que resulten turbios preparándolos con agua o solución salada aciduladas. No teniéndose esa precaución resultan turbios y puede ser difícil o imposible obtener su clarificación, que a veces suele obtenerse con ácido acético en caliente (1-2-3 gotas) que altera apenas sus propiedades. Conviene, insistimos, acidular el líquido a $\frac{N}{150}$ antes de hacer hervir la hipófisis, pues sólo así se obtienen cocimientos claros y no lechosos y difíciles de clarificar como pasa si no se acidula. Con esta acidez se evita la destrucción térmica y se asegura la conservación de la actividad.

## Preparados comerciales y nomenclatura

El número de productos comerciales es considerable y crece incesantemente, se aplican los nombres más caprichosos para designarlos. Los productos más conocidos son. Pituitrina (Parke Davis), extracto infundibular o infundina de Burroughs Wellcome, líquido pituitario (Armour) etc., dosificados al 20 o|o de lóbulo posterior, Pituglandol Roche (al 10 o|o de lóbulo posterior). Existen numerosos productos análogos. Retropituitrina Carrión, Cerephysina, Glanduitrina, Infundibulina (varias), etc.

Extractos inyectables de lóbulo anterior preparan Parke Davis, con el nombre de Pituitrina glandular o hipofisina, pero no tienen aplicaciones terapéuticas.

Extractos de glándula entera casi no se emplean; los hay, sin embargo, todavía: de Chaix, la hipofisina del Instituto Biológico Argentino (al 20 o|o de glándula entera), etc. Van abandonándose con razón, pues el extracto del lóbulo anterior no tiene propiedades fisiológicas aprovechables en inyecciones y contraría las que son útiles del lóbulo posterior.

La casa Meister Lucius y Bruning vende con el nombre de Hipofisina (Hypophysin) una solución al 1 o|oo de las substancias activas de Führer.

En vano se ha tratado de uniformar la nomenclatura de estos preparados: así Cushing aconseja llamar infundibulina a los extractos de lóbulo posterior, pituitrina a los del lóbulo anterior, hipofisina a los de glándula entera. Pero es imposible poner freno a la fantasía y a menudo al interés de los preparadores de estos productos.

Roth (1) ha valorado los principales preparados comerciales por su poder ocitócico y sobre la presión. Midiendo el poder ocitócico por su método, hoy oficial en Estados Unidos, da los siguientes valores comparativos: Pituitrina (P. D.), 7.5; Infundin (B. W.), 7.5; Pituitary Liquid (Armour), 3.5; Hypophysin, 1; Extracto pituitario de Schering, 1; Pituglandol, 4. Como el Pituglandol es al 10 o|o del lóbulo posterior y los demás preparados son al 20 o|o, resulta tener igual o un poco mayor poder que los dos primeros productos citados.

## Conservación y alteraciones de los extractos

Los extractos o solutos recientes tienen en realidad todas las propiedades fisiológicas intactas, si se han seguido las reglas ya mencionadas para su preparación. Pero son alterables con el tiempo, resistiendo mucho más los cocimientos, sobre todo desalbuminados, y ácidos, que los macerados y de éstos se conservan mejor los glicerinados.

Es muy importante conocer la manera cómo se alteran las propiedades (por acción del tiempo, del calor prolongado o de otros factores), pues se comprenderá cómo han podido obtenerse a veces resultados contradictorios en experimentos idénticos.

En efecto, algunas propiedades llegan a invertirse totalmente.

El modo habitual de alterarse los extractos es el siguiente:

1.° Desaparece la acción hipertensora, pero el extracto produce la bradicardia y refuerzo de latidos, la acción sobre los músculos lisos, la respiración, el útero, etc.

2.° Debilítase la acción cardíaca, el refuerzo de las pulsaciones es débil, pero persiste aunque disminuída la acción sobre el útero e intestino, sobre la respiración, etc.

3.° Perdida la acción cardíaca, sobre la presión y sobre los órganos musculares lisos persiste aun la acción respiratoria y sobre todo la galactogoga, que, aunque atenuada, es la última en desaparecer.

Parece que, al alterarse la substancia activa, se originaran productos que relajan las fibras lisas.

Algunas substancias empleadas como conservadoras, la cloretona, etc., relajan los músculos lisos.

(1) Roth G. B., «Bull N.° 100. Hyg. Labor. U. S. P. H. S.», 1914.

CAPITULO IV

# TOXICIDAD

## Trabajos anteriores

Una cuestión previa importante es la de la toxicidad de los solutos de hipófisis.

Mairet y Bosc (1) no observaron efectos consecutivos a la ingestión de la glándula. La inyección subcutánea de extracto acuoso o macerado glicerinado, producía efectos poco marcados, casi exclusivamente una ligera hipertermia a las dos horas de la inyección y, a la larga, adelgazamiento. Las inyecciones intraperitoneales del mismo líquido producían síntomas más importantes. Una inyección de 12 $c^3$ de solución de una hipófisis de buey en 20 $c^3$ de solución salina, a un conejo de 2500 gramos, le producía debilitamiento del tren posterior y rarefacción de la respiración y del corazón. Un cuarto de hora después, el conejo estaba deprimido y acostado sobre el vientre, la respiración era dificultosa y entrecortada, la temperatura caía de 38º a 37º, había tendencia a la somnolencia. Una hora después, la respiración era rara y entrecortada. Al cabo de dos horas el abatimiento había cesado y se notaba solamente, en la marcha, temblor de las espaldas; temperatura aun baja, 37º; respiración regular; por fin, volvía el conejo poco a poco a su estado normal. La inyección intravenosa producía miosis muy acentuada, disminución del número de respiraciones, latidos cardíacos frecuentes y enérgicos, micciones claras, caimiento, apatía e hipertermia. Por fin, la inyección de altas dosis (dos a cuatro glándulas pituitarias), producía una ligera elevación térmica, perturbaciones gastrointestinales, albuminuria pasajera, a veces convulsiones y la muerte. Dedujeron de sus estudios que la pituitaria tiene una débil toxicidad.

Schafer y Swale Vincent (2) vieron que las inyecciones subcutáneas de extracto pituitario a pequeños mamíferos, producían síntomas paralíticos análogos a los que se obtenían con extracto suprarrenal.

Cyon (3) constató que los extractos de hipófisis, en dosis alta, causan convulsiones.

R. Silvestrini (4) vió que las dosis fuertes de extracto de lóbulo posterior producían la muerte, con convulsiones y temblor.

Según A. Conti y O. Curti (5), la inyección intravenosa de extracto de lóbulo infundibular de la hipófisis mata siempre al conejo en asistolia; la dosis mortal para un animal no lo es para otro en iguales condiciones, si se le han hecho inyecciones preventivas de extracto tiroideo. Los extractos del lóbulo glandular o faríngeo se conducen igual que los de tiroides, no modifican al corazón, pero elevan el tono vascular y la resistencia de los centros reguladores del aparato circulatorio; hacen más soportables las dosis tóxicas del lóbulo infundibular de la hipófisis. Inyectando el extracto glandular de hipófisis con el de cápsulas, la curva es igual al de este último solo.

(1) Mairet y Bosc, *Investigaciones sobre los efectos de la glándula pituitaria aplicada a los animales, al hombre sano y a los epilépticos.* «Archives de Physiologie normale et Pathologique», 1896, 603-613.
(2) Schafer E. A. y Vincent S., «The Journal of Physiology», 1899, xxv, 87.
(3) Cyon, (ver acción sobre la circulación).
(4) Silvestrini R., «Rivista Critica di Clinica Medica», Florencia 1905, vi, N.º 28 in «Archives Italiennes de Biologie», 1905, xlv.
(5) Conti A. y Córti O., «Bollett. di Scienze Mediche di Bologna», 1906, fsc. 11, in. «Archiv. Ital. di Biol.», 1907.

Garnier y Thaon (1), y ulteriormente Thaon en su tesis inaugural, publicaron algunas experiencias, de las que cita Thaon (2) tres en su tesis y de las que deduce que 2 g. de hipófisis de vaca (casi la mitad de una glándula entera de 3.80 g) disueltos en 20 $c^3$ de suero fisiológico e inyectados en las venas, a las dos horas de maceración, matan un kilogramo de conejo; 1,50 g. de hipófisis de toro mata un kilogramo de conejo. Comprobaron que este último extracto, después de 24 horas de permanencia en la heladera, es tóxico con dosis de 1 g. por kilogramo de conejo, mientras que, después de 48 horas, mata con la de 0,31 g. (pero con coágulos en la vena porta, lo que no sucedía en los demás casos). Después de tres días, la dosis mortal es de 1.09 g. por kilogramo.

Salvioli y Carraro (3) afirman que los extractos hipofisiarios (macerado de glándula total en solución salina al 1 por 5) no poseen un grado de toxicidad capaz de poner en serios peligros la vida del animal, aun inyectados en dosis fuertes. El extracto de lóbulo glandular puede inyectarse impunemente en las venas, aun en muy grandes cantidades. El extracto de lóbulo nervioso posee cierta toxicidad; después de las inyecciones, los animales se tornan apáticos, somnolientos, no reaccionan a las amenazas, se paran mal sobre sus patas; todos estos fenómenos desaparecen rápidamente.

A. Carraro (4) reanudó estas experiencias. Trituraba en un mortero, con vidrio molido, lóbulos posteriores de hipófisis de buey, añadiendo a esta pulpa solución salada fisiológica (4 $c^3$ por lóbulo posterior). Esta mezcla era hervida y filtrada en un aparato estéril.

Carraro inyectó diez conejos de peso superior a 1500 gramos: 6 recibieron inyecciones intravenosas, en 2 fueron subcutáneas, en 2 peritoneales.

He aquí sus resultados.

1.º Inyecciones intravenosas, 6 conejos:

Conejo núm. 1.—0.5 $c^3$ de extracto, diario, durante 23 días consecutivos.
Conejo núm. 2.—1 $c^3$ de extracto diario, durante 23 días consecutivos.
Conejo núm. 3.—1.5 $c^3$ de extracto, diarios, durante 29 días consecutivos.
Conejo núm. 4.—2 $c^3$ de extracto, diarios, durante 25 días consecutivos.
Conejo núm. 5.—2 $c^3$ de extracto, diarios, durante 45 días consecutivos.
Conejo núm. 6.—2 $c^3$ de extracto, diarios, durante 45 días consecutivos.

2º Inyecciones subcutáneas, 2 conejos:

Conejo núm. 7.—3 $c^3$ de extracto, diarios, durante 30 días consecutivos.
Conejo núm. 8.—3 $c^3$ de extracto, diarios, durante 30 días consecutivos.

3.º Inyecciones intraperitoneales, 2 conejos:

Conejo núm. 9.—3 $c^3$ de extracto, diarios, durante 30 días consecutivos.
Conejo núm. 10.—3 $c^3$ de extracto, diarios, durante 30 días consecutivos.

Dos conejos recibieron dosis intravenosas más altas: 3 a 4 $c^3$; el primero murió después de la primera inyección y el segundo después de la tercera. Encontróseles infartos hemorrágicos del pulmón y coágulos en el corazón y la aorta.

Los animales que estaban sometidos al método intravenoso, sufrieron con cierta frecuencia, después de la inyección: disnea, convulsiones, acompañadas a veces de emisión de orinas y de materias fecales; habitualmente aparecía ese atontamiento que ya habían señalado Carraro y Salvioli. Las inyecciones subcutáneas e intraperitoneales produjeron síntomas análogos, pero muy atenuados. Todos los conejos disminuyeron de peso más o menos considerablemente; en el último período se encontró frecuentemente una cantidad bastante notable de albúmina en la orina.

Los resultados obtenidos por Carraro parecen establecer que una dosis de extracto correspondiente a un lóbulo posterior, más o menos, de hipófisis fresca de buey, es capaz de producir rápidamente la muerte de un conejo, cuando se la inyecta en sus venas.

Por el contrario, puede inyectarse, no teniéndose sino síntomas generales poco acentuados, un medio lóbulo posterior por vía venosa o tres cuartos de lóbulo posterior por vía subcutánea o intraperitoneal.

F. Masay (5) está convencido de que la hipófisis posee una toxicidad propia muy considerable, siendo mayor la de la glándula pituitaria de los animales jóvenes que la de los adultos. Ha constatado que cuando la dosis inyectada a un cobayo era de más de dos hipófisis de perro por inyección peritoneal, la muerte se producía casi fatalmente. La dosis de dos hipófisis era a menudo peligrosa y mal tolerada. Con una hipófisis por inye-

(1) Garnier M. y Thaon P., «Journal de Physiologie et de Pathologie Générale», Marzo de 1906; p. 251.
(2) Thaon P., Tesis de Paris 1907.
(3) Salvioli y Carraro; «Arch. Ital. di Biologia», 1908, p. 1.
(4) Carraro A., *Estudio comparado de los efectos producidos por las inyecciones de extracto de hipófisis y de cápsulas suprarrenales*, «Arch. per le Scienze Mediche», 1908, 22, fsc. 1, 42-81.
(5) Masay F., Tesis de Bruselas 1908.

ción podía, dice Masay, repetir la dosis cinco o seis veces, con intervalo de dos días, sin observar más que un adelgazamiento considerable. Había manifiesto acostumbramiento al tóxico. En efecto, una dosis fuerte era tolerada mucho más fácilmente cuando se había comenzado por pequeñas dosis.

G. Etienne y J. Parisot (1) emplearon un extracto, del que 12 gramos representaban 1000 gramos de tejido hipofisiario fresco (300 hipófisis de buey). Este extracto fué inyectado a conejos, por vía intravenosa; para cada inyección "se preparaba extemporáneamente una solución de 0,183 g. del extracto en 1 $c^3$ de solución de cloruro sódico al 9 por mil; es decir, que 2 $c^3$ contenían 0,366 g. de extracto equivalentes a 3,40 g. de tejido hipofisiario, más o menos una hipófisis de buey".

Inyectaron cada dos, tres o cuatro días dosis variables desde 1 $c^3$, cifra mínima del comienzo, hasta 6 ó 7 $c^3$, cifras máximas de las últimas inyecciones. Constataron que después de cada inyección, y en grados más o menos intensos según la dosis, el animal presentaba una diminución de reacción a las excitaciones y un entorpecimiento considerable, que podía llegar hasta el sueño en el cuarto o quinto minuto; al mismo tiempo han podido observar dispnea, por lo demás pasajera, y un aumento en la fuerza de las pulsaciones cardíacas claramente apreciable por la palpación del tórax.

Estos diferentes síntomas, muy acentuados al principio, aun con dosis mínimas (1 a 2 $c^3$ de solución), se han atenuado mucho ulteriormente; así han faltado frecuentemente en los últimos tiempos de sus investigaciones, aun cuando las dosis eran considerables (6 $c^3$, es decir, 3 hipófisis de buey). El hábito al extracto de hipófisis se ha establecido claramente.

Había poliuria muy apreciable, que persistió durante todo el período de la experiencia.

Al lado de estos fenómenos habituales y benignos, hubo otros más graves que, en dos casos, produjeron la muerte. Consecutivamente a una inyección (en un plazo de 5 a 10 minutos después de ella) el animal presentó agitación, saltó varias veces, cayó sobre el costado, al mismo tiempo que aparecieron fenómenos convulsivos. Se constató dispnea, paresia del tren posterior y, en un caso, espuma sanguinolenta; se estableció un estado sincopal, que, en dos ocasiones, terminó con la muerte de los animales. Estos accidentes han sido señalados por distintos autores, por Josué, Gouget, Josserand, Schneidernaudel, Orlowski, etc., consecutivamente a la inyección intravenosa de adrenalina; Etienne y Parisot también han visto morir a tres animales en condiciones semejantes, después de inyectarles en las venas tres gotas de adrenalina al uno por mil. Han podido así cerciorarse de que los accidentes que producen la hipófisis y la adrenalina son absolutamente comparables; las lesiones constatadas en la autopsia son idénticas; han hallado: edema pulmonar, espuma rosada (sanguinolenta en un caso) que llena la tráquea, congestión de los órganos.

Creen que hay que hacer intervenir en la patogenia de estos accidentes (que sean producidos por la adrenalina o por el extracto de hipófisis) a la toxicidad propia de la substancia inyectada y a su influencia hipertensora y paralizante.

A pesar del acostumbramiento que se observa habitualmente, estos accidentes mortales se han producido después de la 4ª inyección (40 días) y después de la 40ª inyección (105° días). Añaden, sin embargo, que varias veces los animales han sobrevivido a esos síntomas graves y han salido de su estado sincopal.

Renon y Delille (2), queriendo estudiar en los animales los efectos de las inyecciones de distintas glándulas vasculares sanguíneas, experimentaron en el conejo la acción de los extractos de hipófisis, de suprarrenales, de ovarios y de tiroides. Para acercarse en lo posible a las condiciones del método opoterápico habitual y obtener un dosage preciso, recurrieron a las inyecciones intraperitoneales. Utilizaron extracto hipofisiario total preparado según el método de Hallion y Carrion; recogían glándulas de buey en gran cantidad (así se aseguraba una mayor constancia de acción del producto), las pulpaban rápidamente y añadían un volumen igual de alcohol a 90°. Secaban en seguida a 38° o 40° en capa delgada. Por fin, pulverizaban el residuo. Prepararon además extractos secos de lóbulo anterior y de lóbulo posterior; un lóbulo anterior estaría representado por 0,65 g. de extracto y un lóbulo posterior por 0,13 g. Hacían macerar en frío esos extractos durante 5 a 7 horas, en 35 veces su peso de solución salada fisiológica al 7.5 o|oo.

Obtenían así líquidos con el valor medio siguiente: Una glándula fresca de buey== 0.80 g. de extracto seco==28 $c^3$. Un lóbulo anterior fresco==0.67 g. de extracto seco ==23 $c^3$. Un lóbulo posterior fresco==0.13 g. de extracto seco==4.55 $c^3$.

Estos líquidos de maceración, filtrados, eran inyectados lentamente en la cavidad peritoneal. Todas estas operaciones se hacían con la mayor asepsia.

Han tratado a 20 conejos, por el extracto total, a 5 por el extracto de lóbulo anterior y a 10 por el extracto de lóbulo posterior.

(1) Etienne y Parisot, «Archives de Médecine Experim. et d'anat. Pathol.», 1908, N.° 4, p. 423; «C. R. de la Soc. de Biol.», 7 de Abril 1908, LIV, 750; «Journal de Physiol. et de Pathol. gén.», 15 Nov. 1908, N.° 6, p. 1055.

(2) Renon y Delille, «C. R. Soc. de Biologie», 13 Junio 1908 (1.ª nota) Ibid., 28 Nov. 1908.

El peso de los animales oscilaba entre 2000 y 2800 g. Las inyecciones eran hechas cada dos días, durante períodos más o menos largos. Algunos animales fueron sacrificados a los quince días, otros a los dos o tres meses de tratamiento; otros fueron sometidos a dos series de inyecciones de una duración de tres meses cada una, con intervalo de dos meses; cuatro recibieron macerado de extracto total (2 con dosis débiles y dos con dosis medianas) durante 14 meses; este tratamiento sólo se interrumpió dos meses durante las vacaciones.

Lo conejos fueron divididos en varias series:

I—Extracto total.

Serie I.—Inyecciones débiles: 2 a 8 $c^3$.

Serie II.—Inyecciones medianas: 10 a 15 $c^3$.

Serie III.—Inyecciones fuertes: 30 a 40 $c^3$.

Serie IV.—Inyecciones en dosis crecientes: 2 a 40 $c^3$.

II—Extracto de lóbulo anterior. Misma distribución.

III—Extracto de lóbulo posterior.

Serie I.—Inyecciones débiles: 2 a 4 $c^3$.

Serie II.—Inyecciones medianas: 8 a 15 $c^3$.

Serie III.—Inyecciones fuertes: 20 a 25 $c^3$.

Los efectos inmediatos de esas inyecciones varían con cada uno de los productos. Después de una inyección, aún débil, de extracto hipofisiario total, los animales se acuestan, se estiran, orinan abundantemente, luego quedan inertes y soñolientos durante varias horas; su respiración se acelera violentamente, su pulso se hace más amplio y más frecuente. Se produce un cierto hábito para las pequeñas dosis, más o menos pronto; pero cuando la cantidad empleada es de más de 10 $c^3$, esos diferentes efectos no se atenúan ya a la larga, sea cual fuere el número de inyecciones que haya sufrido el animal. El extracto de lóbulo posterior tiene un efecto análogo, pero más marcado; las inyecciones fuertes (20 a 25 $c^3$) provocan una paresia prolongada de los miembros posteriores, en ciertos casos un período de postración. En cuanto al lóbulo anterior, tiene efectos menos manifiestos, pues no produce más que un poco de inercia y somnolencia. Conejos testigos recibieron cantidades de suero artificial puro y no presentaron ninguno de estos fenómenos.

Tres animales murieron súbitamente: el primero, tres días después de una inyección de 4 $c^3$ de extracto total; el segundo, un día después de la octava inyección de 12 $c^3$ de extracto total; el tercero, diez y ocho horas después de la tercera inyección de 10 $c^3$ de lóbulo posterior. En la autopsia de esos tres conejos se halló edema pulmonar y congestión generalizada.

Los demás animales presentaron, primero descenso de peso y finalmente vuelta al normal; en algunas experiencias prolongadas, el peso terminal era netamente superior al primitivo, y, hecho importante, los animales estaban muy gordos.

Resumiendo: 18 conejos sobre 20, de un peso de 2000 a 2800 g., soportaron sin perturbaciones generales aparentes un tratamiento prolongado por las inyecciones intraperitoneales de extracto hipofisiario (dosis máxima: 1.14 g. de extracto seco=1 glándula y media). Nueve conejos sobre diez resistieron a las del extracto de lóbulo posterior: (dosis máxima: 0.71 g. de extracto seco=5 lóbulos y medio). Todos los animales sometidos al extracto de lóbulo anterior sobrevivieron (dosis máxima: 1.14 g. de extracto seco=1.7 lóbulo anterior).

Los extractos hipofisiarios empleados en inyecciones intraperitoneales, en los conejos, en las cantidades indicadas, poseían una toxicidad muy débil.

El extracto de lóbulo anterior parecía tener una inocuidad absoluta.

L. Hallion y L. Alquier (1) han hecho ingerir a conejos un extracto seco, análogo al que hemos descripto, preparado con hipófisis entera de buey. Lo daban mezclado con afrecho y hacían comer en seguida una ración habitual. Trataron a cuatro animales:

Nº 1—recibió 0.05 g. durante 9 meses.

Nº 2—recibió 0.15 g. durante 13 meses.

Nº 3—recibió 0.10 g. diarios durante 9 meses.

Nº 4—recibió 0.20 g. diarios durante 3 meses. Más tarde, 0.40 g. diarios durante 3 meses.

Los números 1, 3 y 4 murieron espontáneamente, sin perturbaciones mórbidas bien evidentes; el número 2 fué sacrificado.

La mortalidad fué, es evidente, considerable; pero se ve que los conejos soportaron cuotidianamente y durante largos períodos, dosis de extracto total de hipófisis verdade-

(1) Hallion y Alquier, *Modificaciones histológicas de las gl. de secreción interna por ingestión prolongada de extracto de hipófisis*, «C. R. Soc. de Biol.», 4 de Julio 1908.—*Osteomalacia en 2 conejos, etc.*, «Revue Neurologique», 1912, p. 730.

ramente crecidas (0.440 g. de extracto seco o sea media glándula fresca de buey).

En dos conejos sometidos a la ingestión de polvo total de hipófisis durante 2 años observaron una verdadera osteomalacia experimental, los huesos del cráneo dejábanse doblar como caucho.

C. J. Urechia (1) empleó también cantidades grandes. "He empleado la glándula fresca de buey que he tindalizado en cuatro veces su peso de suero artificial. He inyectado en el peritoneo de perros de 7 a 8 kilogramos, una dosis de extracto correspondiente a 10 glándulas. Mis animales no reaccionaron el primer día. Sólo después de 2 o 3 días han comenzado a sentirse indispuestos, tristes y a adelgazar de un modo evidente, aunque el apetito estuviera conservado. Después de 7 días he practicado una segunda inyección con el extracto de 10 glándulas en el peritoneo de otro perro. Al día siguiente hallé los animales echados en tierra, con pulso acelerado, latidos del corazón bastante fuertes, con polipnea, micciones frecuentes, salivación abundante y enfriamiento progresivo, concluyendo por la muerte. En la autopsia no hallé ninguna supuración en el peritoneo. De mis experiencias resulta que el extracto hipofisiario, en dosis de 20 a 15 glándulas de buey, en inyección intraperitoneal en perros, es tóxico y produce la muerte de los animales en el espacio de ocho a nueve días". C. J. Urechia dice que empleó dosis tan altas para completar los resultados de Renon y Delille.

También Parisot (2) estudió la toxicidad hipofisiaria.

Observó constantemente en conejos, después de la inyección venosa de macerados hipofisiarios, una diminución de la reacción de las excitaciones, un amodorramiento considerable que a veces llegaba al sueño, fenómenos que aparecían bien manifiestos a los 4 o 5 minutos; amenudo había dispnea, movimientos convulsivos y a veces se producía la muerte.

Estudió la toxicidad de las hipófisis frescas de conejo, carnero y buey; las trituraba con solución de cloruro sódico al 9 o|oo, centrifugaba durante una hora y el líquido recogido era inyectado en la yugular del conejo. Investigó la toxicidad de la hipófisis de conejo para el mismo animal, para eliminar la objeción o causa de error que crearía la inyección de hipófisis de distinta especie.

He aquí sus resultados: A un conejo de 2.000 a 2.500 gramos, una sola hipófisis de conejo, peso medio 0.40 g. (3), dosis débil, reacción pasajera, particularmente fenómenos respiratorios. Inyección de dosis medias, 6 a 7 hipófisis de conejo, 0.35 g., síntomas tóxicos muy netos, perturbaciones circulatorias y respiratorias (diminución y luego aceleración del ritmo), convulsiones, amodorramiento, somnolencia; puede sobrevivir, pero generalmente muere al cabo de unas horas. Dosis fuertes, 10 hipófisis de conejo: 0.40 g. a 0.50 g., muerte rápida.

El extracto de hipófisis de buey o de carnero es muy tóxico; una dosis de 0 gr. 4( de hipófisis de buey mata a un conejo de 1.700 gramos en 2 minutos.

Como se ve por estos resultados, la toxicidad de los extractos hipofisiarios inyectados en la sangre es evidente, sea o no la hipófisis perteneciente a un animal de la misma especie que el inyectado. Las dosis repetidas, dice, parecen causar algún acostumbramiento.

Parisot (4) ha inyectado intraperitonealmente en patos, dosis crecientes de hipófisis de conejos, de 1 a 10 por vez, así que en 21 veces se llegaron a inyectar 110 glándulas. La inyección fué bien soportada, pero el pato perdió 500 gramos de peso.

Parhon (5) ha podido inyectar de 10 a 70 hipófisis de pollo por vez a un cordero, bien es cierto que las dosis fueron creciendo, pues la dosis inicial fué de 3 glándulas. En total en 2 meses se inyectaron 1776 hipófisis. No menciona accidentes.

Sandri (6) ha observado que las inyecciones subcutáneas de glándula entera pueden producir, a veces rápidamente, la muerte del animal inyectado. La parte de la glándula a que se debe este efecto tan tóxico es la parte intermedia que adhiere al lóbulo nervioso. Por inyecciones en cobayos pequeños y con ingestión en ratas muy jóvenes ha comprobado que se detiene el crecimiento, más con el lóbulo posterior que con el anterior (ver acción sobre el crecimiento). En los cobayos muertos por inyecciones de extracto de la glándula entera, o de extracto de lóbulo nervioso, encontró lesiones que serán descriptas en el capítulo V.

(1) Urechia C. J., *Acción del extracto de hipófisis en inyecciones peritoneales*, «C. R. Soc. de Biologie», 16 de Julio 1908, LXV, 278.
(2) Parisot J., *Ensayos sobre la toxicidad del extracto de hipófisis*, «C. R. Soc. de Biologie», 1909, LXVII, 71.
(3) Que por mis numerosas pesadas me parece excesivo.
(4) Parisot J., *Ensayo de destrucción de la hipófisis por un suero hipofiseotóxico*, «C. R. Soc. de Biol.», 1909, LXVII, 741.
(5) Parhon y Goldstein, *Sécrétion internes*, 1909.
(6) Sandri O., «Archives Italiennes de Biologie», 1909, LI, 336.

Franchini (1) ha inyectado a muchos conejos y algunos pocos cobayos con extractos de hipófisis de buey y caballo, preparados con glándulas frescas no estériles, cocidas en solución salada, desalbuminando con ácido acético, isotonizando, título 20 o|o.

Observó 3 conejos testigos y 6 que fueron inyectados con 10 $c^3$ por vía venosa (1 glándula de buey) una vez diaria durante 3 días. Después de la inyección había dispnea, caían, orinaban y defecaban casi siempre, temblor, paresia y parálisis que mejoraba pronto en el tren anterior y duraba en el posterior. Se observaba enflaquecimiento, anorexia, diarrea, temperatura subnormal 36°-36°,5. Los extractos de lóbulo anterior sin la capa epitelial (parte intermedia) adherida, producían perturbaciones de corta duración. Los de lóbulo posterior sólo producían la muerte o bien los síntomas antes mencionados, adelgazamiento y lesiones gastrointestinales. Los de lóbulo anterior con la capa epitelial (parte intermedia) adherida, tenían acción letal o producían perturbaciones. Por boca no se producían efectos dañosos. De las lesiones importantes que ha observado en los conejos inyectados hablaremos en el capítulo V.

Cushing (2) y sus colaboradores, con inyecciones subcutáneas de extracto de glándula entera no han observado ningún síntoma constante, en adultos y cachorros, salvo una definida pérdida de peso después de inyecciones repetidas y algunas alteraciones de órganos (ver capítulo V). Las inyecciones de lóbulo anterior no producían síntomas apreciables y a un cachorro le fueron inyectadas diariamente, durante tres meses, sin efectos aparentes.

Etienne y Remy (3) y más tarde Perrín y Remy (4), han estudiado la influencia de las inyecciones de extractos de hipófisis sobre el organismo femenino, sobre la gestación y sobre la descendencia. Afirman Etienne y Remy, que las conejas inyectadas con extractos de Hallión y Chaix construyeron su nido en tiempo normal, la gestación se interrumpió en un caso, en otras conejas evolucionó normalmente a pesar de que inyectaban mayores dosis. Con dosis medias disminuía ligeramente el tiempo de la gestación, con dosis mayores se alargaba. El peso de las conejas diminuía al principio y luego aumentaba.

Perrín y Remy observaron que dos conejas jóvenes que recibieron cada dos días la inyección de 1 $c^3$ de extracto al 20 o|o, pudieron ser fecundadas recién después de la edad de 8 meses. Las conejas inyectadas con hipófisis aceptan al macho, pero son raramente fecundadas. La inyección de extracto tiroideo anula esa acción.

Delille vió que una coneja pudo ser fecundada después de un año de tratamiento.

Como podrá verse en detalle en el capítulo "Acción sobre la circulación", varios autores manifiestan expresamente, y hay algunas otras opiniones concordantes que omito para evitar repeticiones, que la Pituitrina en inyecciones subcutáneas es muy poco tóxica. Los conejos soportan en el peritoneo 10 y 15 $c^3$ (Biedl).

La hipofisina de Führer (5), suma de los principios activos cristalizados que ha obtenido del lóbulo posterior de la hipófisis, tiene una "gran falta de toxicidad" para el conejo y las dosis terapéuticas pueden considerarse como exentas de todo peligro. Así en la mujer, basta 1 mg., para obtener una buena acción uterina; ahora bien, ha obtenido en el conejo con 1|10 de mg. en inyección venosa la acción uterina máxima y, sin embargo, ha podido inyectar en esta especie animal hasta 10 mg. sin mayor daño.

Parisot y Mathieu (6) confirman que no han producido accidentes, inyectando en conejos 3 1|2 a 10 mg. de hipofisina Führer (de la casa Meister Lucius y Brüning) y 1 1|2 mg. a un cobayo.

Para completar los conocimientos respecto de los efectos tóxicos o nocivos de los extractos o solutos hipofisiarios, es necesario leer los capítulos que tratan de "Modificaciones producidas por los extractos en diferentes órganos" y "Acción sobre el crecimiento".

## Experimentos personales (*)

La ingestión de una hipófisis de carnero diaria, es soportada por el conejo durante uno o dos meses, sin mayores trastornos, salvo algún adelgazamiento, en general pasajero.

(1) Franchini G., *La función de la hipófisis y efecto de la inyección de su extracto a los animales*, «Berliner Klinische Wochenschrift», 1910, Nos. 15-16-17, 613, 670 y 719.

(2) Crowe S. J., Cushing H. y Homans J., «Johns Hopkins Hospital Bulletin», Marzo 1910, xxi, N.° 230.

(3) Etienne y Remy A., *Influencia sobre la gestación de los extractos tiroideos e hipofisiarios en el conejo*, «C. R. Soc. de Biologie», 23 de Enero de 1912, p. 197.

(4) Perrin y Remy; *Influencia de la hipófisis sobre el organismo femenino, sobre la gestación, sobre la descendencia*: «La Province Médicale», febr. 1912, xxv, N.° 824; *Influencia de diversas secreciones internas sobre la aptitud a la fecundación*, «C. R. Soc. de Biologie». 1912, lxxii, 42.

(5) Führer H., «Zeitschrift für die gesamte exper. Mediz.», 1913, i, 397.

(6) Parisot y Mathieu, «C. R. Soc. de Biologie», 7 de Febrero 1914, p. 223.

(*) La mayor parte han sido publicados en mi Tesis de Buenos Aires, 1911.

He hecho comer 15 hipófisis enteras de buey a un perro, y varias veces 100 y más lóbulos anteriores a otros perros, sin notar ningún síntoma aparente.

He podido inyectar en el peritoneo de un conejo, 9 veces, día por medio, 1|4 de hipófisis de carnero en suspensión salina; las inyecciones fueron bien soportadas.

Como pude comprobar al querer preparar sueros hipofisiotóxicos, la inyección intraperitoneal de 1 o 2 hipófisis de perro en conejos, o de 1 hipófisis de perro en cobayo, día por medio, no produjo accidentes. En todas las inyecciones intraperitoneales hubo hipotermia inmediata y luego descenso de peso.

Las inyecciones subcutáneas asépticas y las intraperitoneales, en perro, son toleradas perfectamente aún en dosis algo crecida, observándose a menudo cierto enflaquecimiento, que desaparece ulteriormente. Minutos después de las inyecciones, se observa diminuído el número de latidos y en algunos casos hay dispnea, pasando una vez el número de respiraciones de 20 a 100; pero, generalmente, no se modifica sensiblemente. Con las inyecciones peritoneales se producen a veces vómitos, probablemente de origen reflejo.

Se consigue un cierto acostumbramiento progresivo. Tuvimos dos perros a los que hemos inyectado hipófisis de carnero, en el peritoneo, recogidas y emulsionadas asépticamente en solución salina fisiológica, con el propósito de conseguir un suero hipófisiotóxico para este último animal. La pulpa fluida inyectada, contenía íntegra en suspensión toda la substancia de las glándulas.

En cinco meses hemos ido subiendo las dosis (casi siempre semanales) en la siguiente forma:

| Perra N.º 2—27 kgr. | | Perro N.º 3—17 kgr. | |
|---|---|---|---|
| 1.ª Inyección | 1\|3 hipófisis de carnero. . . . . | 1\|2 hipófisis de carnero | |
| 2.ª ” | 2\|3 ” ” ” ..... | 2\|3 ” ” ” | |
| 3.ª ” | 1 1\|2 ” ” ” ..... | 1 ” ” ” | |
| 4.ª ” | 3 1\|2 ” ” ” ..... | 1 2\|3 ” ” ” | |
| 5.ª ” | 2 1 2 ” ” ” ..... | 1 7\|10 ” ” ” | |
| 6.ª ” | 2 1\|2 ” ” ” ..... | 2 1\|2 ” ” ” | |
| 7.ª ” | 5 ” ” ” ..... | 3 ” ” ” | |
| 8.ª ” | 7 1\|2 ” ” ” ..... | 4 1\|2 ” ” ” | |
| 9.ª ” | 10 ” ” ” ..... | 7 ” ” ” | |
| 10.ª ” | 10 ” ” ” ..... | 7 ” ” ” | |
| 11.ª ” | 10 ” ” ” ..... | 7 ” ” ” | |
| 12.ª ” | 10 ” ” ” ..... | 5 ” ” ” | |
| 13.ª ” | 5 Sangría 250 c³ hip. de carnero | 10 ” ” ” | |
| 14.ª ” | 3 hipófisis de carnero..... | 10 ” ” ” | |
| 15.ª ” | 5 ” ” ” ..... | 10 ” ” ” | |
| 16.ª ” | 5 ” ” ” ..... | 10 ” ” ” | |
| 17.ª ” | 4 ” ” ” ..... | 10 ” ” ” | |
| 18.ª ” | 10 ” ” ” ..... | 15 ” ” ” | |
| 19.ª ” | 10 ” ” ” ..... | 20 ” ” ” | |
| 20.ª ” | 13 ” ” ” ..... | 20 ” ” ” | |
| 21.ª ” | 15 ” ” ” ..... | 25 ” ” ” | |
| 22.ª ” | 15 ” ” ” ..... | 25 ” ” ” | |
| 23.ª ” | 15 ” ” ” ..... | 25 ” ” ” | |
| 24.ª ” | 20 ” ” ” ..... | 25 ” ” ” | |

Hasta la 5.ª inyección, el perro núm. 3 enflaqueció visiblemente, pero luego engordó.

Después de haber recibido grandes cantidades de hipófisis, 10 a 15 glándulas, se observaban vómitos y bradicardia, fenómenos que posiblemente tenían origen tóxico y reflejo a la vez.

Momentos después de hacer a la perra núm. 2 su 15.ª inyección, al llevarla a su jaula comenzó a tambalear y cayó; respiraba superficialmente y rara vez, los ojos muy abiertos y con las pupilas dilatadas, inerte y absolutamente flácida, el pulso era imperceptible y el corazón latía precipitadamente; crinó con abundancia.

Estos fenómenos me parecieron más bien anafilácticos que reflejos o debidos a efectos tóxicos de la inyección, como creo lo sugiere una simple ojeada al cuadro. Quizá los fenómenos que describe Urechia, bastante semejantes, observados por él en una reinyección hecha a los siete días, puedan considerarse anafilácticos, pero no resulta indiscutible al leer su trabajo.

Ambos perros murieron por hemorragias intraperitoneales, producidas por la aguja, al día siguiente de la 24ª inyección. De su autopsia hablaremos en el capítulo V.

Según mis observaciones, las inyecciones subcutáneas son poco tóxicas, así como las intraperitoneales. En las condiciones y dosis que se practica la opoterapia, no hay que temer efectos nocivos inmediatos. En cuanto a los que puedan sobrevenir a la larga, tampoco los he observado, en los límites de las dosis ya indicadas. No he visto nunca las lesio-

nes renales, ni la hemoglobinuria que señala Thaon (1) y confirman Franchini, Marañón y Pascual, etc. Sólo con dosis fuertes y en inyecciones venosas he visto albuminuria pasajera.

Emprendí el estudio de la toxicidad, por inyección venosa, de los macerados hipofisiarios totales o de cada uno de los lóbulos, con un triple objeto: determinar la dosis máxima que no debía pasar en mis estudios fisiológicos, observar la acción de la dosis tóxica y analizar sus efectos y, por fin, tratar de hallar datos que me encaminaran en el estudio de los principios activos de la glándula.

Deseando tener uniformidad absoluta de acción de los macerados, los he preparado asépticamente, triturando la glándula o los lóbulos separados, con arena fina, lavada previamente con Cl H. y agua destilada y seca. Me ha parecido que la fragmentación más grosera con tijeras o cuchillos, no asegura la completa disolución de todos los productos y da solutos de título variable. He empleado siempre como solvente agua salada al 7,5 o|oo.

Los macerados eran dejados en la heladera, y antes de usarlos eran centrifugados, o mejor filtrados por papel, habiéndome cerciorado que éste no retiene los principios activos. Es indispensable tener en cuenta que, como he podido constatar, la toxicidad y la actividad del macerado se atenúan lentamente con el tiempo, aunque las soluciones sean asépticas. Esta circunstancia explica en parte la discordancia de los resultados de las experiencias de distintos autores, las que observé también en mis propios estudios.

He averiguado la toxicidad de los macerados de la hipófisis entera del carnero y del buey, en unos casos; en otros, de cada uno de sus lóbulos separadamente, recién traídos del matadero, pocas horas después de la matanza.

En el cuadro siguiente recapitulo algunos experimentos. La toxicidad ha sido determinada para el perro y el conejo por inyección intravenosa, por la safena en el primero y por la yugular en el segundo.

*Hipófisis de carnero entera*

| | Peso g. | Duración de la inyección | Muerte en | Tiempo de preparación del extracto | Cantidad de solución inyectada | Título de la solución | Cantidad de gland. inyectadas | equivale a gland. | Equivalencia por kg. de conejo |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Conejos m | 1830 | 18'' | 2' | reciente | 13 c³ | 1.2 % | 0.16 g. | 1/4 | 0.087 g. |
| » » | 1185 | — | 3' | » | 10 » | 2 » | 0.20 » | 1/4 | 0.17 » |
| » » | 1525 | — | 8' | 19 h. | 53 » | 1.4 » | 0.79 » | 1 | 0.49 » |
| » » | 1620 | — | sobrevive | 19 h. | 40 » | 1.4 » | 0.60 » | 9/10 | 0.37 |

Como se ve, los dos extractos frescos matan con dosis de 0.087 g. a 0.17 g. a un kilogramo de conejo, mientras que el extracto de 19 horas mata sólo con dosis 0.49 g. y sobrevive un conejo inyectado con 0.37 g.

Veamos la toxicidad de la hipófisis del novillo:

*Hipófisis de novillo entera*

| | Peso g. | Duración de la inyección | Muerte en | Cantidad de la inyección | Cantidad de líquido por kilogramo | Título de la solución | Cantidad de gland. inyectada | Equivalencia por Kilogramo de conejo |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Conejos m | 1569 | 38'' | 4' | 30 c³ | 20 c³ | 3.23 % | 0.97 g. | 0.65 g. |
| » » | 1150 | 45'' | 3' | 17 » | 14 » | 3 | 0.56 » | 0.48 » |
| » » | 1440 | 30'' | 4'30'' | 17 » | 50 » | 3 | 0.45 » | 0.32 » |
| » » | 1440 | 15'' | 4'30'' | 8 » | 5 » | 3 | 0.23 » | 0.17 » |
| » » | 1190 | 25'' | sobrevive | 3'5 » | 2'9 » | 3 | 0.115 » | 0.093 » |

El soluto fué preparado asépticamente con cuatro glándulas frescas, a las dos horas de traerlas del matadero y empleado a las 15 horas de maceración.

La dosis tóxica es aquí de 0,17 g. de glándula de buey para un kilogramo de conejo.

(1) Thaon P., *Acción de los extractos hipofisiarios sobre el riñón*, «Presse Médicale», 1910. N.° 86. p. 805.

Este macerado fué perfectamente activo para elevar la tensión arterial. El mismo macerado, 48 horas después era casi inactivo y no mataba a un conejo de 1970 g., a pesar de inyectar sucesivamente 2 — 3 y, por fin, 10 $c^3$ También el macerado de lóbulo posterior de novillo resultó más tóxico que el de lóbulo anterior, observándose diferente sintomatología con cada uno de ellos.

| | Peso g. | Lóbulo | Duración de la inyección | Muerte en | Cantidad líquido inyectado | Título de la solución | Equivale por kg. de conejo |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Conejos m | 1870 | posterior | 20'' | 1' | 6 $c^3$ | 3.65 % | 0.15 g. |
| » | 1365 | anterior | 10'' | 10' | 6 » | 6.5 » | 0.27 » |

La toxicidad del macerado de hipófisis para el perro es mayor, pero varía mucho; hay animales que mueren al inyectarles 0.011 g. de hipófisis de novillo, en macerado al 2 por ciento, mientras que otros, con el doble de estas dosis, o sea con 0.025 g., sobreviven, aunque presentando un descenso enorme de la presión arterial.

El lóbulo posterior es también muy tóxico para este animal, como puede verse por la siguiente experiencia.

Un perro macho, 9500 g., murió con 10 centímetros cúbicos de macerado, al 3.55 por ciento, es decir, con una dosis de 0.037 de lóbulo posterior de novillo, por kilogramo de animal. El mismo extracto fué inyectado a tres perros de 8, 8.2 y 7.9 kilogramos, respectivamente y sobrevivieron todos, habiéndoles tomado, de paso, gráficos de la presión arterial.

| | Peso | Parte | Muerte en | Líquido inyectado | Título | Equivale kgr. conejo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Experiencia 1.ª | | | | | | |
| conejo m..... | 1800 | epitelial | 7' | 6 $c^3$ | 1 % | 0.0333 g. |
| » m..... | 1600 | nerviosa | sobrevive | 6 » | 1 » | 0.0375 » |
| Experiencia 2.ª | | | | | | |
| conejo h..... | 1350 | epitelial | 5' | 5 » | 1 » | 0.037 » |
| » m..... | 1280 | nerviosa | sobrevive | 5 » | 1 » | 0.039 » |
| Experiencia 3.ª | | | | | | |
| conejo m..... | 1750 | nerviosa | 4' | 4 » | 2 » | 0.045 » |
| » m..... | 1850 | nerviosa | sobrevive | 2 » | 2 » | 0.021 » |
| » h..... | 1900 | nerviosa | sobrevive | 1 1/2 » | 2 » | 0.015 » |
| » m..... | 1870 | epitelial | muerte | 2 » | 2 » | 0.021 » |
| » m..... | 1920 | epitelial | muerte | 1 » | 2 » | 0.010 » |
| » h..... | 1820 | epitelial | sobrevive | 0.75 » | 2 » | 0.008 » |

Una constatación sorprendente y que merece detener nuestra atención, es la toxicidad elevada de la parte intermedia, adherida íntimamente a la parte nerviosa del lóbulo infundibular, tanto que al separar los dos lóbulos macroscópicos, siempre le queda adherida.

Coinciden hasta cierto punto con mis resultados, las observaciones de O. Sandri y de Franchini, que relataremos en los capítulos "Acción sobre el crecimiento".

El macerado o decocto de dicha parte intermedia es más tóxico que el de la parte propiamente nerviosa o infundibular (ver protocolo, en la pág. 45).

Experimentos recientes, que no detallaré por ser muy numerosos, me han confirmado la menor toxicidad de los extractos de lóbulo anterior, y que la parte intermedia es la porción más tóxica del lóbulo posterior.

Los macerados de lóbulo posterior son mucho más tóxicos que los cocimientos, y éstos más tóxicos que los cocimientos desalbuminados por ácido acético o por subacetato de plomo (eliminando el exceso de plomo por ácido sulfúrico).

Queda entonces plenamente comprobado que la acción tóxica no se debe principalmente a las substancias de acción fisiológica conocida y aplicadas terapéuticamente, sino que es producida por otras substancias que no he tratado aún de determinar. Probable-

mente se trata de componentes iguales o muy semejantes a los que producen la toxicidad de todos los extractos de órganos.

La región más tóxica del lóbulo posterior macroscópico, que es la parte intermedia, da extractos menos activos que los de la parte nerviosa menos tóxica.

Este hecho confirma plenamente nuestra conclusión anterior.

Los experimentos siguientes, en conejos, por inyección en la vena yugular de solutos recientes de glándula bien fresca, demuestran que el macerado es 2 1|2 veces menos tóxico que el cocimiento y más de 35 veces más tóxico que el cocimiento desalbuminado por plomo.

*Macerado al 5 % de lóbulo posterior de hipófisis de novillo*

| Peso del conejo | Duración de la inyección | Muerte en | Tiempo de preparación del extracto | Cantidad de solución inyectada | Cantidad de tejidos a que equivale |
|---|---|---|---|---|---|
| 1805 | rapidísima | 1' | reciente | 5 c³ | 0.25 g. |
| 1410 | » | 40'' | » | 2 » | 0.10 » |
| 1560 | » | 2' | » | 1 » | 0.05 » |
| 1580 | » | 2'50'' | » | 0.75 » | 0.0375 » |
| 1690 | » | sobrevive | » | 0.50 » | 0.025 » |

*Cocimiento al 5 % (durante 10 minutos) de lóbulo posterior fresco de hipófisis de novillo*

| Peso del conejo | Duración de la inyección | Muerte en | Tiempo de preparación del extracto | Cantidad de solución inyectada | Cantidad de tejidos a que equivale |
|---|---|---|---|---|---|
| 1660 | rapidísima | 1' Síntomas intensos muerte en la noche | reciente | 4 c³ | 0.20 g. |
| 1660 | » | » | » | 3 » | 0.15 » |
| 1367 | » | sobrevive | » | 2 » | 0.10 » |
| 1717 | » | » | » | 1 » | 0.05 » |

*Cocimiento al 5 % (durante 10 minutos) de lóbulo posterior fresco de hipófisis de novillo, desalbuminado por subacetato de plomo, el exceso de este fué eliminado por ácido sulfúrico, neutralización.*

| Peso del conejo | Duración de la inyección | Muerte en | Tiempo de preparación del extracto | Cantidad de solución inyectada | Cantidad de tejido a que equivale |
|---|---|---|---|---|---|
| 1570 | rapidísimo | sobrevive | reciente | 20 c³ | 1 g. |
| 1410 | » | » | » | 10 » | 0.50 » |
| 1270 | » | » | » | 6 » | 0.30 » |
| 1570 | » | » | » | 4 » | 0.20 » |

Concuerdan plenamente estos resultados con la constatación de Führer, de que su hipofisina, suma de las substancias activas de la glándula, es muy poco tóxica. Así 10 mg. de ella, que equivalen, según afirma, a 2 g. de lóbulo posterior de hipófisis bovina, no matan a un conejo, en inyección venosa.

He podido verificar con trazados de presión arterial que, aunque la acción de los macerados era superior a la de los cocimientos, y la de éstos a los de los cocimientos desalbuminados, no había, sin embargo, paralelismo entre la considerable disminución de toxicidad y la atenuación pequeña de la actividad de estos últimos extractos o solutos.

He hecho también experimentos análogos por vía peritoneal y subcutánea. Con esta última vía, la toxicidad es muy pequeña en el conejo para los cocimientos desalbuminados y los cocimientos comunes, es decir, hay síntomas típicos, pero no muertes; en cambio, he visto morir a algún conejo con 10 c³ de macerado al 5 por ciento.

Por vía venosa he sometido a varios conejos a inyecciones de cocimiento al 20 o|o de lóbulo posterior desalbuminado por subacetato de plomo, eliminando el exceso por ácido

sulfúrico, neutralizando. Con inyecciones repetidas día por medio, hasta 30 y 40, he observado primero algún adelgazamiento que luego se compensa. Los síntomas consecutivos a cada inyección van siendo cada vez más atenuados, hay un evidente acostumbramiento. Una hembra abortó. En una palabra, fueron perfectamente soportadas, y como se podrá ver en el capítulo V, no produjeron lesiones importantes.

La sintomatología que presentan los conejos inyectados con macerado de glándula total u otros extractos, con dosis tóxicas, es bastante uniforme: en seguida después de la inyección no se observan modificaciones aparentes, pero las pulsaciones cardíacas disminuyen en número e intensidad, no habiendo modificaciones apreciables de la respiración; al cabo de unos segundos se observa miosis muy pronunciada, bruscamente caen en convulsiones tónicas y clónicas de ritmo rápido, con opistótono y rigidez tetánica de los miembros y nuca, algunos gritos, a veces convulsiones nistagmiformes de los globos oculares y exoftalmia, supresión de los reflejos corneanos, etc., algunas raras inspiraciones profundas y, por fin, la muerte. La autopsia inmediata demuestra que el corazón pulsa aún y sus latidos persisten bastante tiempo; las venas están ingurgitadas y sin coágulos, que tampoco existen en la porta, (sólo en tres conejos los he visto, inyectando extractos turbios, sin filtrar, y no figuran por esa causa en los cuadros ante citados); las venas pulmonares con sangre bien roja. Las curvas de presión arterial que en algunos casos recogí, hacen apreciar bien la caída de la presión que precede a la muerte.

En algunos casos, y especialmente después de inyectar macerado de lóbulo posterior, la muerte se produce durante el descenso de presión que siempre sigue a la inyección de soluto hipofisiario; en estos casos baja a 0 y no se alza ya; pero es raro que esto suceda, casi siempre la tención, que era de 3 a 4 c. Hg., vuelve a levantarse y sobrepasa su nivel anterior; pero, bruscamente, se producen convulsiones, que hacen que la presión suba un poco, aunque luego baja de golpe, tornándose pequeñas las contracciones y se produce la muerte.

Cuando el animal no moría, se observaba, con macerado de glándula total, a veces, y con el de lóbulo posterior casi constantemente, que se producían fenómenos paralíticos inversos; solía quedar el animal acostado e inmóvil, no defendiéndose de las excitaciones; luego, al atenuarse algo los síntomas, se hacían bien claras, por una parte la midriasis, por otra la parálisis del tren posterior, que duraba hasta 5 o 10 minutos y que luego se atenuaba. Estos síntomas aparecían a veces sin previa parálisis generalizada y, como dije ya, eran más marcados con el macerado de lóbulo posterior.

También he visto algunas veces respiración periódica muy neta. El amodorramiento ulterior es manifiesto, tanto con uno como con el otro extracto.

Todos estos fenómenos hacen la impresión de una acción tóxica convulsivante sobre los centros nerviosos, seguida de parálisis ulterior de los mismos.

La anemia pasajera del comienzo debe tener su parte.

Muchos conejos inyectados han muerto al día o a los dos o tres después, no habiendo visto en su autopsia nada que indique la causa de la muerte; en especial señalo que no he visto el edema pulmonar que Rénon y Delille constataron; pero lo he observado en cobayos inyectados a la vez con estricnina y cocimiento de hipófisis.

En el perro, la síntomatología es menos ruidosa; en este animal a veces se produce la muerte durante el descenso que sigue de inmediato a la inyección del macerado hipofisiario, pero, en algunas ocasiones, tiene lugar en condiciones análogas a las del conejo, es decir, con convulsiones, que, sin embargo, son poco intensas y duran poco.

Que la inyección de los extractos o solutos hipofisiarios produce acostumbramiento o inmunidad para una nueva inyección inmediata o en días consecutivos, es un punto que ha sido demostrado por varios autores. Está probado que una reinyección tiene poca acción o es inactiva si la dosis anterior fué fuerte, que puede haber efecto si la dosis primera no es grande y si la reinyección es mayor. La inmunidad contra los efectos tóxicos de una dosis mortal, dura muchas horas.

Con los extractos de hipófisis como con todos los extractos de órganos, puede observarse la taquifilaxia directa (inmunización por una dosis previa débil para una dosis mortal inyectada al rato) o cruzada (inmunización por una inyección de extracto de otro órgano para una inyección ulterior hipofisiaria en dosis mortal).

En los días consecutivos se obtiene, según mis experiencias, el mismo efecto con iguales dosis, pero según Pankow, el animal estaría sensibilizado y respondería mejor. No habría inmunidad según Foderá y Pittau. Las inyecciones continuadas producen acostumbramiento, según opinión expresa de la mayor parte de los autores, y estoy plenamente de acuerdo con esta manera de ver.

No habría anafilaxia, según Foderá y Pittau; en cambio, Veccia atribuye a esta causa algunas muertes en 20 o 30 minutos, que observó en 2.ª y 3.ª inyecciones de macerado de hipófisis de cordero. Antes que él, he observado en una perra inyectada semanalmente con varias hipófisis de carneros, que en una inyección sobrevinieron accidentes graves, que por la circunstancia y la síntomatología parecen haber sido anafilácticos. No he visto nunca más accidentes incriminables a anafilaxia.

Antes de concluir, deseo llamar la atención sobre algunos puntos: la variabilidad de las dosis tóxicas, según la calidad y preparación de los extractos, resulta bien clara y en parte la explican mis experimentos.

La toxicidad para el hombre no es conocida y no se sabe de ningún accidente mortal, lo que se explica fácilmente, pues las dosis terapéuticas útiles son muy inferiores, probablemente, a las tóxicas.

Si el hombre fuera tan susceptible como el conejo, y es probable que lo sea mucho más, bastaría para matarlo, inyectarle en las venas el macerado bruto y fresco, sin desalbuminar, de once gramos de hipófisis de novillo, es decir cuatro glándulas, o bien el de 4 o 5 lóbulos posteriores.

Se han inyectado en las venas 1 $c^3$ o más de Pituitrina y extractos análogos (al 20 o|o de lóbulo posterior), pero no aconsejo pasar de 1|2 $c^3$ cuando se crea indispensable emplear esta vía (para tratar hemóptisis por ejemplo), pues se observan síntomas generales importantes: palidez, mareo, pulso muy pequeño, a veces lipotimias, mucho malestar.

Por vía subcutánea o muscular, que son las vías terapéuticas de elección, los síntomas aumentan algo de 1 a 4 $c^3$, dosis mayor que he inyectado, pero no paralelamente a la cantidad. Se observa siempre palidez, amenudo hay mareos, un poco de malestar, más raramente hay opresión precordial o torácica, sensación de constricción en las extremidades, borborigmos, contracciones intestinales, a veces dolorosas, y entonces es mayor el malestar, micción. Estos síntomas no son generalmente ni demasiado molestos ni muy intensos y desaparecen pronto, a los 15-30-40 minutos.

Estas dosis, con otros extractos, han sido excedidas por muchos autores. Opino que es innecesario, pues indicación terapéutica que no se llena con esas dosis, no se llena con ninguna.

CAPITULO V

# MODIFICACIONES PRODUCIDAS POR LOS EXTRACTOS DE HIPÓFISIS EN DIFERENTES ÓRGANOS

El estudio de la acción de los extractos de hipófisis sobre diferentes órganos de la economía ha sido realizado por buen número de experimentadores. Procuraron con este método resolver diferentes problemas. Algunos han tratado de provocar una especie de hiperfunción experimental, comparando el ingreso brusco del extracto glandular a la circulación con la hipersecreción de la hipófisis, aceptando, según este criterio, que las modificaciones presentadas por los órganos responderían a la influencia que sobre ellos produjera la hiperfunción hipofisiaria.

Otros experimentadores han buscado simplemente datos que los orientaran para las aplicaciones opoterápicas.

Resulta difícil sacar deducciones en lo que respecta al primer punto de vista. Inyéctanse bruscamente dosis grandes, con una cantidad de substancias que seguramente no entran nunca a la circulación, de modo que la acción específica de las supuestas substancias activas de los extractos, si existen, está enmascarada por la influencia de todas las impurezas. Engéndranse así por acción química banal y también por los efectos de las dosis macizas, una serie de lesiones, que obligan a la mayor circunspección cuando quieran sacarse deducciones; y esto especialmente cuando con esa base se pretenda hablar de correlaciones de órganos. Sin desecharlo enteramente, considero a este método como de segundo orden para tratar de dilucidar las funciones de una glándula.

En cuanto a las investigaciones que procuran informaciones para el uso opoterápico, son necesarias, pero es conveniente no olvidar que las dosis experimentales, generalmente muy altas, producen lesiones que muy difícilmente o nunca producirá la opoterapia hecha en dosis mínimas.

Es importante también recordar la acción nociva de las albúminas de otra especie, o aun de la misma, que inyectadas parenteralmente producen con facilidad lesiones banales no específicas.

Desde ya, los extractos desalbuminados, así como son mucho menos tóxicos, resultan también infinitamente menos lesionantes. Tal resulta de mis experimentos.

## Trabajos anteriores

Guerrini (1) practicó inyecciones subcutáneas de extracto hipofisiario a cuatro conejos y cuatro perros, e inyecciones venosas a cuatro conejos y seis perros. Constató que las inyecciones de extracto pituitario tenían una acción estimulante muy neta sobre los fenómenos de secreción de la hipófisis y que ese estímulo producíase del mismo modo en todos los casos. Había una curva funcional en la que las células pasaban de un estado de equilibrio a un estado de hiperfunción y concluían por caer luego en un estado de

(1) Guerrini G., *Sobre la función de la hipófisis*, «Lo Sperimentale», 1904. LVIII, 837-882.

agotamiento. Resultados completamente idénticos produjeron las inyecciones de extracto tiroideo.

Baduel (1), en 1906, observó que las inyecciones continuadas intravasculares de extracto del lóbulo posterior de hipófisis de buey, producen a los 3 o 5 meses ateroma de la aorta con degeneración de la túnica media, especialmente en su elemento muscular y espesamiento de la interna en los puntos correspondientes; vió además, en el corazón placas de infiltración a pequeñas células con pequeños focos hemorrágicos; las arterias coronarias cardíacas con notable rigidez y las del hígado, bazo y pulmón con sus paredes espesadas y con infiltrado perivascular. Estos datos fueron completados en 1908. Las cápsulas suprarrenales 8 veces sobre 10 estaban agrandadas, la cortical muy congestionada y en estado de proliferación manifiesta, la medular infiltrada por numerosas células redondas. Todas las lesiones constatadas tienen gran analogía con las producidas por los extractos de suprarrenales.

Carraro (2) llamó la atención sobre las lesiones hepáticas y renales. En el hígado, aumentado de volumen y de color rojo pardo, a veces pardo amarillento, con aspecto frecuentemente punteado de amarillo claro, se observaban microscópicamente lesiones degenerativas que iban hasta la necrosis, sobre todo en la zona periférica del lóbulo. Se hallaban a menudo en los focos necrosados, éxtasis sanguínea, hemorragias. No era raro constatar una ligera degeneración grasosa y aglomerados de células redondas alrededor de la vena porta y capilares biliares. En dos casos, la vena suprahepática y los capilares centrales del lóbulo estaban muy dilatados, con atrofia celular. De los cuatro conejos que sometió a inyecciones subcutáneas o intraperitoneales prolongadas, uno tenía en el hígado focos de necrosis, los demás ligera degeneración grasa. El pulmón y bazo muy congestionados, habiendo megacariocitos en la sangre del primero.

En todos los animales, el epitelio de los tubos contorneados estaba degenerado y en tres de ellos se veían cilindros hialinos en el interior de los tubos.

No halló lesiones en el corazón, la aorta, las suprarrenales, el páncreas, el intestino, etc., excepto un foco hemorrágico en el miocardio.

Hallion y Alquier (3) han publicado dos trabajos cuyos resultados disienten en parte. En el primero, en conejos sometidos durante meses a la ingestión cuotidiana de hipófisis (ver toxicidad), observaron que los riñones estaban sanos. En el hígado del conejo núm. 3 había congestión perisuprahepática, en el núm. 2 pequeñas hemorragias intralobulares, pero no existían lesiones graves. No parecen existir, dicen, lesiones hepato-renales graves.

La tiroides presentaba modificaciones histológicas más evidentes. Relativamente leves en los dos primeros conejos, llegaban a su máximum en los dos últimos, que ingirieron más fuertes dosis de hipófisis. Su carácter esencial era la disminución considerable del volumen de las vesículas y un empobrecimiento en su contenido coloide. En los dos últimos, las vesículas medían 10-30 micr. de diámetro; algunas estaban vacías, reducidas a un simple aglomerado de células sin luz central; otras eran redondeadas, y contenían escasa coloide poco densa. Su revestimiento celular estaba formado por una sola capa de elementos de 7-10 micr. de altura, con un núcleo central grueso, pálido, cuya cromatina estaba repartida en granos con un anillo periférico; algunos núcleos eran uniformemente opacos. Su protoplasma oscuro y homogéneo, como sucede normalmente en el vecindario de la cavidad vesicular, en la parte periférica estaba tumefacto y lleno de vacuolas como las células de mucus. Los vasos sanguíneos aparecían poco voluminosos, los linfáticos eran poco visibles. En los conejos 1 y 2, las modificaciones eran idénticas, pero menos marcadas; en la periferia del órgano encontrábase todavía un cierto número de vesículas bastante voluminosas, de contornos anormalmente sinuosos, lo que parecía indicar una vacuidad relativa. No había vestigios de esclerosis.

En las paratiroides, nada constante. En el conejo 3 había aspecto reticulado, con protoplasma poco abundante y como retraído. En los núms. 2 y 4, la textura era compacta, las células tumefactas y vacuolizadas contenían masas irregulares que se hallaban en menor número en el núm. 3. No parecía posible relacionar estas lesiones con las de la tiroides.

En la hipófisis, los resultados parecieron poco concluyentes: núm. 1, aumento de eosinófilas; en los otros tres, aspecto próximo al normal; los elementos basófilos ligeramente aumentados en los conejos 3 y 4; en el 3º, aumento de cromófobas.

En las suprarrenales había hiperplasia cortical difusa, neta en el 2º y 4º, apenas

(1) Baduel A., *Lesiones vasculares producidas por el extracto de hipófisis;* xvi Congreso de Med. int., Octubre 1906, «Il Policlinico», (sez. prat.) 1908, anno xv, fsc. 27, p. 855.

(2) Carraro A., *Estudio comparado de los efectos producidos por inyecciones de extracto de hipófisis y de cápsulas suprarrenales,* «Arch. per le Scienze Med.», 1908, 32. fsc. 1-4, 248.

(3) Hallion y Alquier, *Modificaciones histológicas de las glándulas de secreción internas por ingestión prolongada de extracto de hipófisis* «C. R. Soc. de Biol.», 4 de Julio de 1908.

marcada en el 1º y 3º, los espongiocitos tenían vacuolas más bien pequeñas y en menor número, mientras que la cantidad de pigmento parecía normal.

Los ovarios del núm. 3 y los testículos del núm. 4, eran normales y estaban en plena actividad.

Han examinado los islotes de Langherans del páncreas de los conejos 2 y 4: simplemente congestionados en estos últimos, estaban formados en el 2 por trabéculas tumefactas de células claras, de núcleo vesicular, dispuestas en 3 o 4 filas.

Más tarde han estudiado los órganos de 2 conejos sometidos durante 2 años a la ingestión cuotidiana de 0,20 g. de polvo total de hipófisis y que primero engordaron y luego presentaron osteomalacia (ablandamiento de los huesos del cráneo en 2 de ellos, del fémur, etc., en otro). Uno de ellos presentó entonces fenómenos paralíticos y murió; el otro fué sacrificado. A la autopsia no habían modificaciones macroscópicas salientes. Las suprarrenales pesaban 1,415 g., (núm. 1) y 1,10 g. (núm. 2); la hipófisis del núm. 1 muy pálida, pesaba sólo 0,011 g., la del núm. 2, rojiza, 0,025 g. Las tiroides del núm. 1, derecha 1,50 g., izquierda 1 g., rojas, bien desarrolladas; las del núm. 2 pesaban 0,40 g. y 1,20 g., respectivamente. Del examen microscópico de los órganos, merecen mención únicamente el de los riñones y de las tiroides. En los riñones, gruesas lesiones celulares de los tubuli, numerosos cilindros epiteliales y coloides, lesiones glomerulares, pequeñas hemorragias; pero hubo lesiones renales idénticas en conejos que comían músculos de buey (por ingestión de albúminas heterogéneas). Las lesiones eran menores en los conejos de su trabajo anterior. Comienzos de lesiones análogas hubo en tres conejos alimentados con vegetales. Es temerario atribuir las lesiones renales a efectos específicos de la opoterapia hipofisiaria (1).

En las tiroides hay, en general, disminución de la coloide, pero menos que en las glándulas del experimento anterior; al lado de vesículas disminuídas, hay numerosas vesículas de mayor desarrollo y con mayor cantidad de coloide.

Etienne y Parisot (2) han estudiado prolijamente la acción de los extractos hipofisiarios sobre el aparato cardiovascular. Inyectaron en las venas, en conejos, un extracto de Chaix, macerado evaporado y redisuelto, del que 2 $c^3$. equivalen a una hipófisis de buey. Seis conejos fueron inyectados con hipófisis, recibiendo en 45, 80, 105, 105, 105, 115 días, respectivamente, en dosis de 2 $c^3$ y hasta de 4 y 6 $c^3$, con intervalos de 3 o 4 días, 32, 40, 26, etc., inyecciones. A 3 de ellos se les hizo ingerir cloruro de calcio, 15, 35, 45 g. Otros conejos fueron inyectados con adrenalina.

Los animales tenían a cada inyección convulsiones, dispnea, parálisis fugaces; pero hubo luego un acostumbramiento neto. Antes de sacrificar los conejos inyectados con extracto de hipófisis, constataron que la presión arterial era alta, 13-14-14 1|2-14 1|2-15, 15-15 1|2, en lugar de 10-12 (desde 9 a 13), cifra normal en el conejo. A la autopsia había una hipertrofia marcada del corazón que pesaba de 9 a 11 1|2 g., especialmente pronunciada en el ventículo izquierdo, que, grueso y globuloso, hacía saliencia en el ventrículo derecho y disminuía su cavidad. Las paredes del ventrículo izquierdo tenían espesor doble del normal.

En conejos no había ninguna lesión aórtica, en 2 eran casi nulas. En 1 de éstos había encima de las sigmoides una pequeña placa de ateroma de 3 mm. de largo por 2 mm. de ancho, poco acentuada. En el otro había en la aorta torácica un comienzo de ateroma. El resto de los vasos estaba sano.

Resulta entonces que los extractos de hipófisis hipertrofian el ventrículo izquierdo como la adrenalina, y producen hipertensión permanente, pero mientras que con adrenalina el ateroma sobreviene rápidamente, con extracto de hipófisis ocurre rara, lenta y débilmente. En una palabra, es tan poco ateromatógeno como eminentemente hipertensor. La sobrecalcificación no parece haber acentuado la acción del extracto sobre el aparato cardiovascular.

Renon y Delille (3) han hecho inyecciones intraperitoneales a 20 conejos, con extracto de glándula total, en 10 con extracto de lóbulo posterior y en 5 con extracto de lóbulo anterior. El detalle de los experimentos se hallará en el capítulo "Toxicidad".

Animales inyectados en el peritoneo con extracto total.—Con dosis débiles (2 a 4 $c^3$.) repetidas cada 2 o 3 días, mantiénese la hipófisis en actividad, aun en tratamientos prolongados; hay congestión considerable, numerosas células eosinófilas, abundande coloide

(1) Hallion L. y Alquier L., *Osteomalacia en 2 conejos sometidos a la ingestión de polvo total de hipófisis durante 2 años*, «Revue Neurologique», 1912, p. 730, (9 de Mayo).

(2) Etienne G. y Parisot J., *Ateroma aórtico y extracto de hipófisis*, «Reunion biologique de Nancy», 7 Abril 1908; «C. R. Soc. de Biol.», 1908. LIV. 759. — *Acción sobre el aparato cardiovascular de las inyecciones repetidas de extracto de hipófisis*, «Arch. de Med. Exper. et d'Anat. Pat.», 1908, N.º 4, p. 423.— *El rol de la presión arterial en la etiología del ateroma*, «Journal de Physiol. et de Pathol. Génér.», 15 Noviembre 1908, N.º 6, p. 1055-1065.

(3) Delille A. y Renon L., *Sobre los efectos de los extractos de hipófisis, de tiroides, de suprarrenales, de ovario, empleados en inyecciones intraperitoneales en el conejo (Inyecciones simples y combinadas)*; 1.ª nota: «C. R. Soc. de Biol». 28 Noviembre 1908.

eosinófila extracelular. Con dosis mayores (6 a 8 $c^3$.), vasodilatación todavía mayor y no raramente focos hemorrágicos. Después de 10 a 15 inyecciones medianas (15 $c^3$) o 5 a 10 fuertes (30-40 $c^3$), la hipófisis presenta congestión, células eosinófilas en número inferior al normal, basófilas regularmente abundantes, falta la coloide extracelular, cromófobas en cantidad considerable. Parece, pues, que las dosis débiles pueden mantener la hipófisis en hiperfunción durante un tiempo muy prolongado (6 meses, 14 meses); las dosis medianas y fuertes agotan más o menos rápidamente la glándula. Conclusión coincidente con las de Guerrini y las de Hallion y Alquier.

Suprarrenales.—Por influencia del extracto total se hipertrofian hasta duplicar su peso. Hiperplasia cortical difusa, las células, salvo las muy superficiales, tienen aspecto espongiocítico, con vacuolas anchas y numerosas. En dos casos, con muchas inyecciones, hubo aspecto de hipofunción; células de la cortical pequeñas, oscuras, homogéneas, con espongiocitos pequeños. Aquí también habría excitación funcional que a la larga o por exceso puede llevar al agotamiento.

Tiroides.—Modificaciones muy notables. En un conejo, después de 9 inyecciones de 6 $c^3$ (inyecciones débiles), la tiroides está pobre en coloide y el revestimiento epitelial vesicular está formado por una sola hilera de células altas de núcleo central grueso y de protoplasma débilmente granuloso y raramente obscuro y homogéneo. Después de quince inyecciones de 15 $c^3$ (inyecciones medias), se constata que la substancia coloide ha desaparecido casi completamente. En la periferia de la glándula se hallan algunas vesículas voluminosas, casi vacías, de contorno sinuoso. La mayor parte de las vesículas son pequeñas, contienen poca o ninguna coloide y en algunas no hay cavidad central aparente; su revestimiento celular está constituído por los elementos altos ya descriptos. Cinco inyecciones de 30 a 40 $c^3$ (inyecciones fuertes) bastan para obtener este aspecto histológico. La rapidez del efecto es casi siempre directamente proporcional a la dosis empleada; ciertos animales, sin embargo, reaccionan más pronto que otros. En un conejo (sobre 20) hallaron fenómenos de hiperactividad. Hay, pues, por acción del extracto hipofisiario una disminución de coloide, y las células adquieren un aspecto alto, cilíndrico. ¿Hay hipertiroidía? Delille no lo cree, aunque el aspecto es análogo al de la hiperplasia glandular consecutiva a la tiroidectomía parcial (Alquier) o paratiroidectomía extrema (Pepere), pero había disminución de peso. ¿Había hipotiroidía? No puede afirmarlo; de haberla es parcial.

Glándulas genitales.—Ninguna modificación en ovario o testículo.

Hígado.—Con empleo prolongado de dosis débiles hay congestión leve en la zona perisuprahepática y degeneración gránulo-grasosa en la periferia del lóbulo. Mayores dosis producen rápidamente congestión a predominio perisuprahepático y una degeneración celular más marcada en la periferia del lóbulo.

Bazo, nada. Riñones, con leves congestiones, a veces lesiones canaliculares poco acentuadas, glomérulos casi siempre aumentados de volumen. Pulmones, a menudo con un poco de congestión, en 2 casos de muerte por extracto total había edema pulmonar y muy marcado.

Aparato cardiovascular.—Aorta siempre sana. Volumen del corazón: modificaciones poco apreciables, salvo en 4 conejos inyectados durante 14 meses, en los que el peso era mayor. Estos conejos tenían lesiones de las células de los tubuli contorti renales.

Animalés inyectados en el peritoneo con extracto de lóbulo posterior.—Resultados idénticos, más marcados y sobre todo más constantes que los que produce el extracto total. A dosis igual es más activo aquel extracto que éste.

Animales inyectados en el peritoneo con extracto de lóbulo anterior.—Hiperactividad ligera de la hipófisis, aspecto de pleno funcionamiento tiroideo, hasta de hiperfunción. Hígado y riñones con lesiones análogas, pero más leves, que las que producen los otros extractos. Bazo un poco congestionado; pulmón generalmente normal; aparato cardiovascular indemne.

Tres factores entran en juego en la producción de estas lesiones: acción hipertensora, acción tóxica, acción específica. Las lesiones hepáticas, renales, esplénicas, pulmonares, dependerían de las acciones hipertensora y tóxica. La acción específica interviene seguramente en la producción de las modificaciones hipofisiarias y suprarrenales, pero la acción tóxica desempeña allí también un papel importante.

En los conejos inyectados (de 7 a 40 inyecciones) hubo aumento del peso absoluto y relativo de los animales.

En las tiroides, las vesículas aumentaron de volumen, eran regularmente redondeadas y llenas de coloide homogénea, francamente eosinófila. El protoplasma regularmente oscuro, por tendencia a homogeneizarse. Creen que estas imágenes corresponden a una función retardada, pues este aspecto parece poder compararse a otros análogos que han visto en bocios simples humanos (1).

(1) Lucien y Parisot, *Influencia de las inyecciones repetidas de extracto hipofisiario sobre las tiroides*, «C. R. Société de Biologie», 1909, p. 675.

Parhon y Golstein (1) han inyectado 2 perros con macerado glicérico de hipófisis, y hallaron las siguientes modificaciones histológicas en los órganos: Suprarrenales, en las de un perro hubo hipertrofia con hiperplasia medular. Páncreas, nada, normal. Bazo, tampoco. Riñón, los tubos contorneados del núm. 2 contienen partes espesas coloreadas con eosina y que parecen continuar las células, en otros tubos hay contenido granuloso. El testículo con atrofia de los tubos seminíferos; el ovario con modificaciones dudosas. Tiroides normales en los dos, lo mismo que las paratiroides. Hígado, infiltración grasa.

Sandri (2) observó en la autopsia de los cobayos muertos por inyecciones de extractos de la glándula entera, o de extractos del lóbulo nervioso, que se encontraba hiperl emia de los centros nerviosos, infiltración perivascular y ligera alteración de tipo agudo de las células nerviosas; los vasos estaban intactos; en los plexos coroideos se hallaban alteraciones celulares (ausencia de granulaciones, disminución de colorabilidad, abundancia de grandes vacuolas), numerosos plasmazellen. La hipófisis tenía el aspecto de una glándula en hiperfunción, si la muerte ocurría después de 1 o 2 inyecciones. El riñón con aspecto de tumefacción turbia del epitelio de los canalículos contorneados, congestión de los glomérulos. El hígado, los pulmones, las glándulas genitales, las cápsulas suprarrenales no presentaban ninguna alteración. No observó nada análogo en cobayos de control.

Meyers (3) , cuya referencia extraigo de Ott, afirma que el extracto hipofisiario puede lesionar también las paredes de los vasos.

Cerletti (4) con inyecciones prolongadas en animales jóvenes, constató un retardo marcado de su crecimiento (ver acción sobre el crecimiento). En la hipófisis de esos animales habían fenómenos de hiperfunción, aumento de células eosinófilas, en la tiroides había hiperfunción.

Rossi, según Franchini, constató en cobayos inyectados con extracto de hipófisis, lesiones suprarrenales. Macroscópicamente tenían color rojo pardo, microscópicamente había replección de los vasos de la capa fascicular de la cortical, soluciones de continuidad del endotelio y extravasaciones de sangre; la medular con las mismas alteraciones, más la existencia de abundantes gránulos de Pfaundler, índice de hiperfunción.

Franchini inyectó a conejos con fuertes dosis intravenosas cuotidianas durante 3 días (ver Toxicidad)(5). Hubo intensas hemorragias y vastas ulceraciones en el aparato digestivo, especialmente en el estómago. En las radiografías se notaban los riñones visibles como sombras. Microquímicamente había depósito de calcio en los riñones, estómago e intestino. En animales inyectados con extractos de lóbulo posterior y sacrificados dentro de un período máximo de una semana, coloreando los cortes con hematoxilina-eosina se observaba: hipófisis, macroscópicamente nada notable, microscópicamente numerosos vasos amplios y dilatados, hemorragias, especialmente en la periferia, que se insinúan entre las células propias; células del lóbulo anterior con dimensiones menores que de costumbre, muchas intensamente coloreadas en azul por la hematoxilina y de protoplasma granuloso.

En casi todas las hipófisis había aumento considerable de células eosinófilas en hiperfunción. En un caso, numerosas hemorragias y escaso número de eosinófilas. En general, pues, había aspecto de hiperfunción.

En las suprarrenales hubo intensa inyección vascular en la cortical y medular, más evidente en la medular, los vasos de ésta se hallan turgidos y van disminuyendo progresivamente de calibre hacia la periferia. No hubo alteración visible de los elementos propios.

En el estómago hubo hemorragias y vastas ulceraciones, inyección de vasos de la mucosa. En el intestino hubo las mismas lesiones, pero más leves. En el riñón, los tubos rectos son en gran parte normales, entre ellos habían vasos inyectados y dilatados, leve infiltración intracanalicular, yendo hacia la corteza había tubos infiltrados de una substancia violácea, que van aumentando hacia la corteza donde forman una capa continua; glomérulos retraídos. Decalcificando el riñón, en muchos tubos contorneados el epitelio estaba necrosado.

Harvey (6), en un trabajo que no he podido conseguir, por lo que cito según Ott, ha producido efectos esclerosos en la coronaria cardíaca por inyecciones repetidas de hipófisis.

(1) Parhon y Golstein, *Las secreciones internas*, 1909.
(2) Sandri O., *Contribución a la anatomía y a la fisiología de la hipófisis*, «Archives Italiennes de Biologie». 1909, LI, 336.
(3) Meyers M. K., *Acción de las inyecciones intravenosas de extracto hipofisiario y benzocateguina, así como de la sola inyección de adrenalina sobre la aorta del conejo*, «Centralblatt f. Allg. Pathol. u. Pathol. Anatomie», 1909, XX, 109.
(4) Cerletti, *Efectos de la inyección del jugo de hipófisis y de otros jugos orgánicos sobre el crecimiento somático*, Rendic. della R. Accad. dei Lincei, 15 Julio y 6 Agosto 1906; «Arch. Ital. de Biol.», 1907, 47. 12 : Roma 1909, ref. in «Pathologica», II.
(5) Franchini G., *Sobre las alteraciones histológicas producidas por el extracto de hipófisis*. «Patologica» 1909, II, 578: ver también «Berliner Klinische Wochenschrift», 1910, Nos. 14-15-16, p. 613. 670 y 719.
(6) Harvey W. W., «Biochemical Journal», IV, N.º 9. p. 431, cit. por Ott I, *Internal secretion*.

Dialti (1) ha tratado a 4 conejos en inanición con inyecciones de emulsión de hipófisis entera de carnero, no filtrada, hechas con aguja gruesa. Dos conejos en inanición sirvieron de testigos, y un tercero fué inyectado con substancia nerviosa. En los conejos en inanición, la muerte fué más rápida, mayores la diuresis y la excreción de N y P. Al examen histológico se encontró: la hipófisis, en los 3 primeros, reducida a gruesos e irregulares acúmulos sincisiales, con protoplasma difusamente eosinófilo, alterado y en vías de regresión, con ausencia casi completa de fenómenos secretorios. En el 4º conejo sólo habían elementos cromófobos. En ninguno de ellos constató células basófilas. Estos aspectos corresponden a una regresión funcional de la glándula, seguramente por haberse esperado la muerte de los animales; pero el examen atento demuestra la sucesión de dos períodos consecutivos, como ha señalado Guerrini: el primero de hiperfunción con hiperplasia celular y de la substancia eosinófila; el segundo de modificaciones regresivas del protoplasma y núcleos por agotamiento.

En las suprarrenales hay hiperplasia difusa, especialmente cortical, lesiones degenerativas celulares (vacuolas protoplásmicas, picnosis nuclear). Hay razones para suponer que hay también en esta glándula dos períodos consecutivos, como en la hipófisis, de hiperfunción primero, luego de agotamiento.

En las tiroides hay lesiones poco acentuadas; atestiguan, sin embargo, bastante bien un hipotiroidismo.

Hay amenudo en el hígado lesiones degenerativas en la periferia de los lóbulos. En los riñones, congestión y lesiones degenerativas en la cortical. En el timo, simples y no constantes fenómenos de atrofia.

Pero el hecho más saliente, y que es el primero en señalar, es la notable hiperplasia e hiperfunción observada en las glándulas genitales y especialmente en el testículo. Hay fenómenos imponentes de reproducción y secreción en los tubos seminíferos, que no existen en los de los animales testigos, y que permanecen a pesar de la inanición y la agonía.

Crowe, Cushing y Homans (2) inyectaron cocimientos de uno u otro lóbulo o de glándula entera. Con inyecciones repetidas de este último, observaron rápidas pérdidas de peso en perros cachorros y adultos; las perturbaciones nutritivas débense a la inclusión del lóbulo posterior. En diferentes condiciones experimentales produjéronse grados extremos de degeneraciones hepáticas. El aspecto externo de este órgano muestra ya cuán marcada puede ser la degeneración, que parece consistir en una extensa necrosis central. No hay cambios histológicos en el riñón.

Thaon (3) ha observado hematurias en un carnero, consecutivas a inyecciones intraperitoneales de una hipófisis de carnero. Ya a la tarde de la 2ª inyección hubo hematuria, que se reproduce a la 3ª y 4ª, pero en las 5ª, 6ª y 7ª inyecciones ya no ocurrió. El animal enflaqueció enormemente, presentó fenómenos paréticos del tren posterior y finalmente murió. A la autopsia, los riñones estaban rojos, los vasos dilatados, el parénquima hiperhemiado, los glomerulos dilatados y con un ligero grado de exudación edematosa; en algunos puntos había en los glomérulos y su cápsula un comienzo de proliferación celular. El tejido conjuntivo estaba poco modificado, en algunas partes había una leve infiltración edematosa, acá y acullá algunos núcleos en proliferación y presencia de algunos elementos migradores. Las células de los tubuli turbias, granulosas y a veces edematosas. Algunas cavidades tubulares estaban distendidas. El aspecto era, en total, el de una glomerulonefritis subaguda con congestión intensa.

Dunan (4), en sus conejos inyectados y que aumentaban de peso, no observó histológicamente nada preciso.

Según Claude y Baudoin (5), las inyecciones de fuertes dosis de extracto total producen hipertrofias glandulares, especialmente del ovario y suprarrenales.

Las inyecciones subcutáneas prolongadas del lipoide de Iscovesco (6) (ver Composición química) estimulan a la hipófisis, a la suprarrenal, cuyo tamaño se duplica, a los riñones, cuyo volumen aumenta a 25-38 g., en lugar de 19-20 g., peso del de los testigos; los testículos disminuyen de tamaño, producense escaras cutáneas y caída del pelo.

(1) Dialti G., *Sobre correlación funcional entre hipófisis y glándulas genitales*, «Atti della R. Accad. dei Fisiocritici di Siena», 1910, II, in «Pathologica», III, 43, «Patologia e Chirurgia dell'Ipofisi» 1910, Siena, Bernardino Edit.

(2) Crowe I. J., Cushing H. y Homans J., *Hipofisectomía experimental*; «Johns Hopkins Hospital Bulletin», Mayo 1910, XX, N.º 230.

(3) Thaon P., *Acción de los extractos de hipófisis sobre el riñón. — Observaciones respecto de la opoterapia hipofisiaria*, «C. R. Soc. de Biologie», 22 Octubre 1910, 2.

(4) Dunan; *Papel de la hipófisis en la nutrición*. «La Presse Médicale», 1911, N.º 31, p. 313, «Gazz. des Hôpitaux», 1913, 86, 1351; Tesis de Paris 1914.

(5) Claude H. y Baudouin A., *Efectos de algunos extractos hipofisiarios*; «C. R. Academie des Sciences», 1911, 26 Diciembre; p. 1513.

(6) Iscovesco H., *Nuevas investigaciones sobre las propiedades homo y heteroestimulantes de ciertos lipoides (testicular, tiroideo, hipofisiario, suprarrenal); propiedades fisiológicas y terapéuticas*; «Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux», 13 Diciembre 1912; «Presse Médicale» 18 Diciembre 1912, N.º 104, p. 1054—*Contribución a la fisiología del lóbulo anterior de la hipófisis. El lipoide (II B D) de la hipófisis*, «C. R. Soc. de Biologie», 29 Noviembre 1913.

Carnot (1) ha observado que la inyección de los extractos hipofisiarios acelera la hipertrofia compensadora post nefrectomía parcial.

Behrenroth (2), en ratas jóvenes y por ingestión de Pituitrina, ha observado en los testículos hiperhemia y una espermatogénesis precoz y manifiesta. Nada en otros órganos.

Marañón (3) y Pascual han observado graves lesiones nefríticas en conejos tratados con extracto pituitario.

Pardi (4) ha estudiado las modificaciones histológicas producidas en la tiroides por la inyección intramuscular diaria en conejos de 2 $c^3$ de un extracto al 30 o|o de glándula entera. No son específicas, pues las producen también las inyecciones de extractos de bazo e hígado y dependen de una hipersecreción de coloide. Los extractos actúan produciendo alteraciones vasomotrices o estimulando la excreción de material coloide.

Kojima (5) ha estudiado principalmente las modificaciones histológicas del páncreas en ratas alimentadas con lóbulo anterior (4 hembras, con 0.3 g. de lóbulo seco por día), lóbulo posterior (2 ratas con lóbulo fresco y 2 con lóbulo seco, 0.02 g. a 0.03 g. por día), durante una semana. La alimentación con lóbulo anterior produce escaso efecto, salvo que enrarecen los gránulos de zimógeno. La alimentación con lóbulo posterior produce tumefacción y vacuolización de las células y de todo el órgano. Los islotes de Langerhans conservan su aspecto compacto. El edema se observó también en el hígado y testículo, pero no en el tejido celular subcutáneo. En la hipófisis de ratas alimentadas con lóbulo anterior seco de hipófisis de buey, observó un aumento de células oxífilas, el citoplasma compacto, a veces agrandamiento de núcleos; nada en la parte intermedia. En la hipófisis de ratas alimentadas con lóbulo posterior había un cambio marcado, existiendo gran número de células oxífilas, basófilas y cromófilas hinchadas y vacuoladas.

La alimentación con lóbulo posterior tiene marcado efecto sobre las células tiroideas, cuyo citoplasma se hace claro; son cúbicas y de aspecto hinchado, algunas vesículas están vacías. En la paratiroides hay tumefacción edematosa.

## Experimentos personales

Son de dos tipos; en el primero he inyectado macerados totales o bien la glándula entera o macerados de cada lóbulo; en el segundo extractos desalbuminados por subacetato de plomo, en caliente y eliminando el plomo.

Con macerados he inyectado muchos animales, pero me consta únicamente el examen de 12 conejos y de una perra.

Cuatro de los conejos recibieron cada 3 días una inyección venosa de 2 $c^3$ de macerado de glándula entera bovina al 5 o|o, en total 6 inyecciones. A la autopsia no hallé nada especial y consta especialmente que no hubo ateroma.

De los doce conejos restantes, 4 fueron inyectados en las venas día por medio con 1 $c^3$ de macerado de glándula total al 5 o|o; 4 fueron inyectados en las venas con 1 $c^3$ de macerado al 5 o|o de lóbulo posterior bovino; 4 fueron inyectados en las venas, también día por medio, con 1 $c^3$ de macerado al 5 o|o de lóbulo anterior bovino. A las 12 inyecciones fueron sacrificados y se examinó histológicamente el corazón, la aorta, el riñón y el hígado. El corazón era normal, también la aorta. En el riñón había lesiones en 5 conejos (2 inyectados con glándula entera, 2 con lóbulo posterior, 1 con lóbulo anterior). Había congestión moderada y en 3 de ellos lesiones degenerativas en algunas células canaliculares, protoplasma turbio, en partes núcleos mal coloreados, exudación intratubular; pero estas lesiones eran discretas. En 2 de los conejos (uno de extracto total, otro de lóbulo posterior) había lesiones análogas, pero más pronunciadas y difusas, verdadera imagen de una nefritis parenquimatosa subaguda.

En el hígado observé grados variables de infiltración grasa en 6 conejos (2 con glándula total, 3 con lóbulo posterior, 1 con anterior) más pronunciada en los conejos inyectados con lóbulo anterior.

Más interesante es el examen de los órganos de la perra núm. 2 (ver Toxicidad). Esta perra, destinada a proporcionar suero hipofisiotóxico anticarnero, fué inyectada semanalmente con la papilla íntegra de hipófisis frescas asépticas, en solución fisiológica, en dosis progresivas. En menos de seis meses, recibió en 24 inyecciones unas 200 hipó-

(1) Carnot P., *Influencia de diversos agentes terapéuticos sobre la hipertrofia compensatriz del riñón*, in «Paris Médical», 5 Julio 1913, N.° 31.

(2) Behrenroth E., *Influencia de los extractos de hipófisis sobre la presión sanguínea del hombre, con observaciones sobre algunas pruebas de inyección en animales en crecimiento;* «Deutsche Archiv. für Klinische Medizin», 1914, CXIII, fs. 3-4, p. 393.

(3) Marañon G., *Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición*, 1916, Madrid, p. 416.

(4) Pardi U., *Modificaciones histológicas que produce el extracto pituitario en la glándula tiroides*, «Lo Sperimentale», 1916, LXIX, 843.

(5) Kojima M., *Cambios morfogenéticos en el páncreas producidos por alimentación tiroidea y pituitaria* «Proced. of the Physiol. Soc.», 1916, «Journal of Physiology», 1916, 50; «Quarterly Journ. of Exper Physiology», 1917, XI, 255, 319 y 339.

fisis de carnero. Al cabo de ese tiempo murió accidentalmente por pinchazo de un vaso mesentérico y hemorragia consecutiva. El animal, que enflaqueciera al principio del tratamiento, había mejorado luego perfectamente.

A la autopsia se hallaron coágulos intraperitoneales, el hígado pálido y puntilleado, nada anormal visible en otros órganos.

Al examen histológico se encontró: hipófisis sensiblemente normal, disminución ligera de eosinófilas, nada en las partes intermedia y nerviosa. Ovario, con un cuerpo amarillo en evolución, extructura normal, habían folículos, glándula intersticial normal; en el ovario derecho un quistecito coloide del tamaño de un pequeño guisante. Suprarrenales, aspecto normal de la cortical en sus 3 capas y de la medular, espongiocitos bien desarrollados. Tiroides, abundantes vesículas coloides grandes, epitelio aplanado, aspecto normal. Pulmón, congestión leve.

Las alteraciones más importantes estaban radicadas en el hígado. Había lesiones parenquimatosas intensas, extensas zonas de degeneración grasa y, en partes, necrosis centro y perilobulares, los núcleos celulares en las zonas citadas no se coloreaban ya; no había lesiones intersticiales. Riñones, la extructura era normal, salvo la infiltración grasa neta de muchos tubos. Bazo, con congestión y esclerosis leve de la pulpa perivascular.

En una palabra, alteraciones hepáticas intensas, renales escasas, esplénicas muy leves. Sobre el origen de las lesiones hepáticas cabe hacer reservas, pues hemos inyectado grandes cantidades de albúminas en el peritóneo, que pueden haber causado las lesiones.

Ni en la aorta de esta perra, ni en la de un perro que fué tratado idénticamente (ver toxicidad), hubo lesiones macroscópicas.

El segundo tipo de experimento consistió en inyectar prolongadamente en las venas, en conejos, de 1.800 a 2.000 gr., cocimiento al 20 por ciento de lóbulo posterior, desalbuminado por subacetato de plomo en caliente y eliminando el exceso de plomo por ácido sulfúrico, neutralizando por fin.

Las inyecciones fueron hechas en la vena marginal de la oreja, día por medio casi siempre. Los conejos eran adultos jóvenes, enflaquecieron al principio del tratamiento, pero recuperaron pronto su estado normal y luego engordaron. Cinco conejos recibieron 1 $c^3$ por vez, dos de ellos fueron sacrificados después de 20 inyecciones (C y E), 2 después de 30 inyecciones (B-D) uno murió espontáneamente a las 33 inyecciones (A), en días de lluvia y frío. Otros 3 conejos recibieron 40 inyecciones de 1 1|2 $c^3$ y fueron sacrificados al cabo de ellas (casi 4 meses de tratamiento), año 1912.

En el cuadro adjunto figuran los datos de la autopsia y del examen histológico que he practicado junto con el doctor Trefogli.

Antes de sacrificarlos se tomó la presión arterial de los conejos 1, 2, 3, que resultó normal (máxima = 12, 10, 11, 11 1|2, 9 1|2 c. Hg.)

Los órganos examinados fueron: hipófisis, suprarrenales, timo, tiroides, hígado, riñón, bazo, pulmón, corazón, aorta. La mayor parte fueron pesados; el espesor de las paredes cardíacas fué medido con un compás.

Las hipófisis de B, D, 1 y 2 eran normales; en C había aumento de células eosinófilas, y más aun en 3 (hembra que parió 3 días antes).

Ambas suprarrenales pesaron de 0,57 g. a 0,72 (en C), y generalmente alrededor de 0,60 g. La extructura era normal en B, D, E, 1, 3; había hipertrofia cortical leve en 2, y marcada en C, con aumento de espongiocitos. En el timo nada particular.

En la tiroides es digno de señalarse el aspecto constantemente normal en todos los casos.

El hígado normal en C, 1, 2, 3; infiltración grasa fronteriza con la normal en B, D, E. Ninguna lesión degenerativa.

En el riñón ninguna alteración, absolutamente normales. Bazo también normal. Pulmón normal.

Hemos dedicado atención especial a los corazones, en los que nunca hubo hipertrofia, pesaban de 4 g. como mínimum, hasta 4,76 g. como máximum; el espesor de las paredes cuidadosamente medido, era normal. Microscópicamente, estructura completamente normal.

En la aorta de ningún conejo hallamos ateroma, siempre las encontramos lisas y sanas. Insistimos sobre este punto porque Escudero en dos conejos inyectados unas pocas veces con mi misma solución, constató ateroma. Sabido es que los conejos pueden tener ateroma espontáneo y se mencionan estadísticas (ver P. Escudero) (1), muy discordantes, que dan desde 0 o|o y 5 1|2 o|o hasta 34 o|o (véase Weinberg) (2), que se han pretendido explicar por la edad, el régimen, etc. Por mi parte, en un primer

(1) Escudero, *Etiología de las aortitis*, Tesis de Profesorado, 1912.
(2) Weinberg. «C. R. Société de Biologie», 1908, N.° 2, p. 561.

lote de 24 conejos, casi todos jóvenes y de peso de 1 kgr. he visto 9 aortas con ateroma, proporción fuerte. Prosiguiendo las investigaciones hallé 80 aortas sanas en animales de varios lotes y procedencias, luego en 20 conejos más constaté ateroma en 3 de ellos. Si insisto en estas cifras es para llamar la atención sobre la circunspección con que deben hacerse los estudios sobre ateroma experimental.

Es digna de llamar la atención, la falta de la hipertrofia cardíaca señalada por Etienne y Parisot; pero es difícil creer que esta lesión sea debida a una acción específica hipofisiaria, porque pueden producirlas intoxicaciones de diversa clase (adrenalina, toxinas microbianas, suero de anguila) y ellos han empleado extractos albuminosos; en cambio no la hemos observado con un extracto desalbuminado que era bien activo, aunque estaba un poco, sólo un poco, atenuado el efecto hipertensor. Por otra parte, Renon y Delille, con extractos más comparables al de Etienne y Parisot, no constataron dichos fenómenos en muchos casos, sólo hubo hipertrofia cardíaca en 2 conejos tratados prolongadamente y eso que hubo lesiones renales a las que atribuyen dicho fenómeno. He visto, en cambio, hipertrofia cardíaca por inyecciones intravasculares continuadas de adrenalina.

La falta de ateroma aórtico y de lesiones de pequeños vasos viscerales, que he constatado en perros y conejos, confirman las constataciones análogas de varios autores.

También deseo llamar la atención sobre la falta de modificaciones estructurales en las tiroides. Por fin, sobre la innocuidad considerable de los extractos desalbuminados aun en inyecciones venosas prolongadas.

No he visto nunca hematurias, pero hubo en muchos casos albuminuria leve pasajera.

## Resumen y conclusiones

Es difícil comparar los resultados de los experimentos anteriores por la diversidad de extractos o solutos empleados, porque algunos autores han dado una o pocas dosis tóxicas y otros dosis menores prolongadas.

Así Etienne y Parisot, Renon y Delille, Parhon y Golstein, Dialti, Cerletti, Sandri, han inyectado macerados. Carraro, Franchini, Cushing, cocimientos. Thaon y nosotros, pulpa glandular. Behrenroth pituitrina. Nosotros hemos inyectado extractos desalbuminados, Iscovesco su lipoide.

Han empleado la vía subcutánea, Carraro, Cushing, Dunan, Claude y Baudouin, Iscovesco. La vía venosa Guerrini, Baduel, Carraro, Etienne y Parisot, Franchini, nosotros. La vía peritoneal Guerrini, Carraro, Renón y Delille, Thaon, nosotros. La vía bucal Hallion y Alquier, Behrenroth, Kojima.

Hacen notar varios autores la semejanza de las lesiones que producen el extracto de hipófisis y el de suprarrenales.

En la hipófisis, Guerrini afirma que se produce, a consecuencia de las inyecciones prolongadas, primero un estímulo y luego un agotamiento. Este parecer es compartido por otros experimentadores, así Cerletti, Sandri, Franchini, Dialti, aceptan una hiperfunción, que sería seguida de hipofunción. Según Renon y Delille, las dosis débiles producen excitación permanente, pocas dosis fuertes o varias medias conducen al agotamiento. Hallion y Alquier, y nosotros, no hemos visto nada concluyente. Kojima menciona aumento de células oxifilas.

En las suprarrenales, Guerrini acepta iguales etapas, de estímulo primero y de agotamiento ulterior. Parecen compartir esta opinión otros autores (Renon y Delille, etc.). Hipertrofias corticales con o sin congestión, han visto Baduel, Hallion y Alquier, Renon y Delille, Rossi, Dialti y Baudouin, Franchini; hipertrofia medular, Parhon y Golstein. Carraro no ha encontrado modificaciones. Las que hallé fueron pocas e inconstantes.

En la tiroides, Hallion y Alquier han observado modificaciones que interpretan como de hipofunción. Constataciones parecidas, pero no constantes, han hecho Renón y Delille. En sentido idéntico se expresan Lucien y Parisot, Franchini, Dialti. En cambio, Cerletti habla de hiperfunción. Sandri y nosotros no hemos visto modificaciones, en mi caso con inyecciones prolongadas de extracto desalbuminado. Kojima ha visto tumefacción celular.

En las paratiroides, los autores no han hallado nada anómalo.

Los testículos fueron hallados normales por Hallion y Alquier, Renón y Delille, Sandri, nosotros y Veccia. En cambio Dialti, insiste con fuerza en los imponentes fenómenos de actividad que ha constatado (inyecciones en conejos en ayunas); y Behrenroth ha observado hiperhemia, hiperfunción y desarrollo precoz (jóvenes ratas, pituitrina *ab ore*). Idénticos resultados anota Goetsch.

Iscovesco ha visto disminución del órgano (con inyecciones oleosas del lipoide que extrajo del lóbulo anterior). La constatación única de Parhon y Golstein, atrofia de tubos seminíferos en un perro, no parece ser de mucho valor.

En el ovario han visto hipertrofia Claude y Baudouin, Goetsch; fenómenos dudosos Parhon y Golstein. He encontrado aspectos de actividad normal.

En el intestino no hemos visto lesiones Carraro, nosotros, etc. En cambio Franchini ha visto vastas ulceraciones del estómago e intestino, y depósitos microquímicos calcáreos. Por nuestra parte, las hemos buscado insistentemente en numerosos animales sin hallarlas nunca.

En el bazo no se han visto lesiones o sólo poca congestión (Renón y Delille, Parhon y Golstein, etc.).

En el hígado se han encontrado lesiones con más frecuencia, y a menudo importantes, es uno de los órganos más vulnerados en la mayor parte de los experimentos. Lesiones que van desde congestiones y hemorragias hasta la degeneración grasa y la necrosis señalan Carraro, Renon y Delille, Parhon y Golstein, Crowe y Cushing y Homans; nosotros, en una perra, con fuertes dosis peritoneales de hipófisis enteras. Filtración grasa han encontrado Parhon y Golstein, Dialti; lesiones sin gravedad han visto Hallion y Alquier. Hemos hallado un aspecto sensiblemente normal en los conejos inyectados con extracto desalbuminado.

Nada anormal de importancia ocurre en el páncreas (Carraro, Parhon y Golstein). Hallion y Alquier hallaron congestión de los islotes de Langerhans y que sus trabéculas estaban tumefactas. Kojima ha observado un aspecto edematoso del órgano con tumefacción y vacuolización celular.

En el pulmón no ocurre nada o hay un poco de congestión (Carraro, Renón y Delille, Sandri, nosotros). Carraro ha encontrado megacariocitos.

En el riñón señalan lesiones parenquimatosas Carraro, Parhon y Golstein, Sandri, Franchini, Thaon, Pascual y Marañon. En cambio, Hallion y Alquier las han observado inconstantes por ingestiones prolongadas, análogas a las que producen las albúminas extrañas. Renón y Delille, sólo las han visto con inyecciones prolongadas. Crowe, Cushing y Homans, no las hallaron. Nosotros tampoco, salvo con los extractos albuminosos. Thaon ha señalado hematurias, pero nosotros con dosis mucho más altas y repetidas no las hemos visto nunca, y las veces que hubo albuminuria, ella fué pasajera. Franchini ha señalado una infiltración microquímica. calcárea. Iscovesco con inyecciones prolongadas de su lipoide afirma que hay hipertrofia renal.

En los huesos, Hallion y Alquier, han observado osteomalacia en dos conejos por ingestión prolongada durante dos años. Recordar también el paro de crecimiento en cachorros. Indice de alteraciones óseas, es para algunos la hipercalcemia y depósito calcáreo en estómago, intestino y riñón (Franchini) y la desasimilación de P, Ca y N, en proporciones semejantes entre sí a las que tienen respectivamente estas substancias en los huesos.

En la aorta, Baduel ha visto ateroma, que imputa a las inyecciones de los extractos de hipófisis. El mismo autor, y, según parece, Harvey, Meyers, han visto lesiones vasculares esclerosas. Etienne y Parisot admiten un débil poder ateromatógeno a la par que un eminente poder hipertensor del extracto hipofisiario. Escudero con pocas inyecciones de mi solución, vió ateroma en dos casos. Carraro, Renón y Delille, nosotros, y la mayor parte de los que hemos estudiado detenidamente el punto no hemos obtenido ateroma ni lesiones vasculares.

La hipertrofia cardíaca que señalan Etienne y Parisot, y que sólo en grado menor, excepcional, y acompañando a lesiones renales han visto Renón y Delille, no existía en nuestros animales inyectados con extractos desalbuminados. Teniendo presente que numerosos tóxicos (toxinas, sueros de otra especie, etc.), pueden producir esa hipertrofia, cabe plantear la duda de que puedan deberse a las albúminas extrañas y quizás no se deban a las substancias hipofisiarias activas.

En una palabra, es difícil establecer la influencia respectiva de las substancias específicas y la de las substancias tóxicas que las acompañan (albúminas, etc.). Puedo afirmar como resultado de mis experimentos, que los extractos desalbuminados, en dosis proporcionalmente más altas que las terapéuticas, no producen alteraciones anatómicas importantes y duraderas en los conejos.

CAPITULO VI

# ACCIÓN SOBRE LA CIRCULACIÓN

El método de estudiar las propiedades de los extractos de órganos ha sido introducido en Fisiología por Oliver y Schafer, en 1895, y ha sido el punto de partida de una larga serie de trabajos de interés fisiológico, habiendo derivado de ellos numerosas aplicaciones terapéuticas.

## Trabajos anteriores

### *Experimentos en animales*

Vamos a resumir en orden cronológico los trabajos publicados.

La acción de los extractos hipofisiarios sobre la circulación fué comprobada por primera vez por Oliver y Schafer (1) en 1895, al estudiar las propiedades fisiológicas de los extractos glicerinados o acuosos de tiroides, suprarrenales e hipófisis, pues observaron que éste último produce un marcado aumento de la presión arterial, menos intenso pero más duradero que el obtenido con los extractos suprarrenales. Aumenta la fuerza de las pulsaciones cardíacas sin acelerar el ritmo. La hipertensión resulta de la contracción de las arteriolas, porque la inyección endovenosa de extracto de hipófisis en solución salina produce la constricción de los vasos del mesenterio, en ranas cuyo sistema nervioso central ha sido destruído.

Contrarios fueron los resultados de L. Szimonovicz (2), pues en dos experiencias comprobó "que la inyección intravenosa del extracto de hipófisis produce una rápida baja de la presión sanguínea y una aceleración de la acción cardíaca".

Howell (3) estudió la acción separada de cada uno de los lóbulos, de los cuales hizo extractos secos y macerados glicéricos frescos, con glándula de perro y a veces de carnero. La inyección del extracto del lóbulo anterior, en las venas femoral o yugular, tuvo casi siempre consecuencias negativas, o bien algunas veces produjo una modificación mínima y fugaz de la presión. La acción del lóbulo posterior era, por el contrario, muy marcada: 5 a 10 segundos después de la inyección, la presión se elevaba de modo variable, luego bajaba rápidamente, disminuyendo entonces el número de los latidos cardíacos, que parecían hacerse más débiles. Esta oscilación duraba desde algunos segundos hasta un minuto. Luego, la presión arterial subía lentamente, el pulso disminuía y se hacía más amplio, coincidiendo amenudo el máximum de presión con la mayor disminución de pulsaciones. Por fin, la presión y el pulso volvían lentamente a su estado normal. La hipertensión y la disminución de latidos persistían más que cuando se inyectaba extracto de suprarrenales, 20 minutos y aún media hora. La bradicardia era un poco posterior a la hipertensión. Las reinyecciones ulteriores de extracto tenían efectos menores, a veces ninguno; había, dice Howell, una verdadera inmunidad. Con

(1) Oliver y Schafer, *Sobre la acción fisiológica de los extractos de cuerpo pituitario y de ciertos órganos glandulares.* «Journal of Physiology», 1895, xviii, 277.

(2) Szimonovicz L., *La función de las cápsulas suprarrenales,* «Arch. f. ges. Physiol.», 1896, lxiv, 161.

(3) Howell W. H., *Los efectos fisiológicos de los extractos de la hipófisis cerebral y del cuerpo infundibular,* «The Journ. of Exper. Medic.», 1898, iii, 245-258.

la sección previa de los vagos o la atropinización del animal, se obtenía mayor presión y las pulsaciones se amplificaban, pero la bradicardia era menos manifiesta.

De los trabajos de Hedbom (Skand. Archiv. f. Physiol., 1898, t. VIII, p. 147) y Cleghorn (American Journal of Physiol., 1899, t. II, p. 273), referentes a la acción de los extractos de hipófisis sobre el corazón, nos ocuparemos en el capítulo siguiente.

De Cyon (1) ha practicado una larga serie de estudios sobre la fisiología de la hipófisis que, junto con sus investigaciones sobre la tiroídea y sobre los nervios del corazón, le indujeron a crear la doctrina, que con tanto ahinco defendió hasta su reciente muerte. Descubierta la glándula por una estrechísima trepanación, observó que las presiones mecánicas de la hipófisis, aunque fueran leves, producían disminución del número de latidos, cuya fuerza aumentaba; igual efecto, aunque más intenso, producían las excitaciones eléctricas. La inyección de extractos acuosos de glándula seca y pulverizada, que obtenía por decocción, causaba análogos fenómenos.

Como consecuencia de estas experiencias y otras ulteriores, atribuye a la hipófisis dos funciones: 1º, regulación de la presión sanguínea intracraneana, que se haría por vía mecánica y vía química; 2º, regulación del metabolismo.

Encerrada en una cavidad de paredes rígidas, situada en el paraje mejor abrigado de la caja craneana, y hallándose en comunicación con el tercer ventrículo cerebral, la hipófisis es eminentemente sensible a las fluctuaciones de la presión, sea del líquido céfalorraquídeo, sea de la sangre. Esta excitación mecánica se traduce por una elevación de la presión sanguínea y por una rarefacción del número de latidos cardíacos, cuya amplitud aumenta notablemente. Esta disminución es debida a una fuerte excitación del neumogástrico; el estímulo de este nervio dilata los vasos de las tiroides, que, congestionándose, hace de circuito de menor resistencia. La presión sobre la hipófisis pone en juego a dichas glándulas, que son las encargadas de desviar la sangre del cerebro y, por lo tanto, preservar a este último de los peligros de una congestión. Esta excitación mecánica de la hipófisis por la presión intracraneana, mantendría el tono del vago por una acción refleja que partiría de la hipófisis y no de un estímulo de los núcleos bulbares del vago, que no serían estimulados por el aumento de tensión sanguínea, sino por intermedio de la hipófisis. La ligadura de la aorta no produce ya bradicardia cuando se extirpa la hipófisis, y, como es sabido, en este caso la bradicardia es debida al estímulo del neumogástrico.

La acción química se produce por secreción de una substancia, hipofisina, probablemente una combinación orgánica del fósforo, que actúa especialmente sobre la fuerza y número de las contracciones cardíacas. Admitía, además, la existencia de otros principios activos. Uno de ellos impresiona preferentemente a los vaso-constrictores. La hipofisina produce un aumento considerable de la intensidad de los latidos cardíacos y una notable disminución en el número de los mismos, raras veces precedida por una aceleración pasajera; esta disminución se acompaña de elevación de la presión sanguínea. Las pulsaciones provocadas por los extractos hipofisiarios, especialmente los que preparaba por ebullición, tienen el carácter de las pulsaciones reforzadas (*aktions pulse*); persisten de 5 a 15 minutos, formando grupos o series; cada una de éstas dura de 60 a 100 segundos y aún más, interrumpidas por pulsaciones normales o por pulsaciones aceleradas. Los rasgos característicos de la serie (*Hypophisenreihen*) son: 1º, la excitación o corte del neumogástrico no pueden impedir su producción, ni interrumpirlas; 2º, la atropina que puede paralizar al neumogástrico, no consigue interrumpir una serie provocada por extracto de hipófisis; 3º, en los casos en que la inyección preventiva de hipofisina ha impedido la acción paralizante de la atropina sobre los neumogástricos, la influencia de este tóxico puede modificar, sin embargo, el carácter de las pulsaciones reforzadas, interrumpiéndolas con series de pulsaciones aceleradas o disminuyendo su amplitud y haciéndolas tan frecuentes que no puede conservar el carácter de pulsaciones reforzadas. A veces, en tales casos, las pulsaciones afectan el carácter bigémino; 4º, la excitación de los nervios aceleradores consigue interrumpirlas con contracciones acele-

(1) E. von Cyon.—*Las funciones de la hipófisis*, 1.ª comunicación, «Archiv f. die ges. Physiol.», 1898, LXXI 431. — 2.ª comunicación, 1898, LXXII, 635. — 3.ª comunicación, 1898, LXXIII, 483.
— *Los venenos fisiológicos del corazón*, — 1.ª parte, 1898, LXXIII, p. 42. — 2.ª parte, 1898, LXXIII, 369. — 3.ª parte, 1898, LXXIV, 97. — 4.ª parte, 1899, LXXVII, 215.
— *Las funciones fisiológicas de la hipófisis*, «Arch. f. die ges. Physiol.», 1900, LXXXI, 267.
— *Las funciones de la hipófisis y de la glándula pineal*, «Académie des Sciences», 22 Abril 1907.
— *La fisiología de la hipófisis*, «Arch. f. die ges. Physiol.», 1901, 88.
— *Las funciones de la hipófisis cerebral:* XIII Congrés international de Médecine, Paris 1900, 8 août, 101.
— *Los nervios del corazón*, Paris 1905, Berlin, Springer 1907.
— *Las glándulas tiroides, la hipófisis y el corazón*, «Arch. de Physiol. normale et Pathol.», 1898.
— *Contribución a la fisiología de la hipófisis*, «Arch. f. d. ges. Physiol.», 1901, VIII, 294.
— *Algunas palabras acerca de las investigaciones de P. Masay sobre el rol fisiológico de la hipófisis* «Arch. f. die ges. Physiol.», 1904. CI.
— *Algunas palabras acerca de la Contribución a la fisiología de la hipófisis* de Ch. Livon, «Journal de Physiol. et de Pathol. gén.», 1909, XI, 258.
— *Las glándulas vasculares como órganos de protección, reguladores del sistema nervioso central*, Berlín 1910, Springer ed.

radas; 5º, la excitación de un nervio cardíaco cualquiera provoca una nueva serie de estas pulsaciones.

Los extractos preparados a 38º y 40º producen rara vez tales series. Más a menudo en ese caso, la curva de la presión, que está ligeramente aumentada, presenta oscilaciones periódicas del género de las que ha descripto Traube. Las pulsaciones reforzadas alcanzan su máximum en el punto culminante de estas oscilaciones y declinan en la parte descendente de la curva. La hipofisina es antagonista de la atropina y nicotina, vuelve algunas veces al neumogástrico, paralizado por ellas, el poder de parar el corazón. La acción de la hipofisina es análoga a la de la muscarina, pero esta última es hipotensora; adicionándola con ioduro sódico, que es vaso-constrictor, se obtienen curvas semejantes a las de la hipofisina, aunque de menor duración.

La hipofisina actuaría por excitación del punto terminal del neumogástrico, ejercería su acción sobre las células ganglionares de Bidder, que sirven para aumentar la fuerza de las contracciones ventriculares, mientras que la iodotirina influiría preferentemente a los retículos del neumogástrico que disminuyen la tonicidad del músculo cardíaco. La hipofisina, según Cyon, posee, como la iodotirina, la facultad de aumentar las oxidaciones del organismo. Aumenta la cantidad de la orina. En dosis altas causa convulsiones.

El poder y la acción de los extractos difieren, según la temperatura de preparación; a veces bajan la presión por excitaciones del nervio depresor y aceleran los latidos cardíacos.

Las variaciones bruscas de la presión sanguínea general estimulan mecánicamente a la hipófisis en la silla turca; esta glándula, por su acción refleja sobre el vago y por su acción química, disminuiría la tensión intra-craneana, evitando sus peligros.

Esta teoría absolutamente personal de Cyon, inspirada en la de Schreger-Liebermeister, ha sido fuertemente combatida. Primero por Biedl y Reiner, que observaron que los extractos inyectados en las venas producen hipertensión, más duradera que la que provocan las suprarrenales, disminución de latidos con pulsaciones reforzadas, pero rechazaron las ideas de Cyon acerca de la regulación de la presión intracraneana. La vasoconstricción, dicen, aumenta la cantidad de sangre contenida en la cavidad craneana por mayor aflujo y menor velocidad, como han visto Hill y Howell; la hipófisis no alivia, pues, la presión intracraneana, como creía Cyon. En 20 experiencias que hicieron con la excitación mecánica de la hipófisis, descubierta *in situ* por vía bucal, la presión sanguínea general varió poco o nada; sólo dos veces hubo disminución del pulso y eso en las dos primeras experiencias, cuando el traumatismo era excesivo. Con la excitación eléctrica se producía casi siempre una ligera depresión, seguida de elevación ulterior con refuerzo de pulsaciones. La frecuencia era igual o débilmente menor.

La compresión de la aorta producía igual disminución en los animales sin hipófisis que en los normales, tanto en conejos y gatos como en el perro. Este reflejo se produce, como es sabido, por vía del vago.

Lo Monaco y Van Rynberk (1), Gaglio (2), Pirone (3), Lusena (4), Caselli (5), Collina (6), Livon (7) y Houssay (8), han conseguido resultados que contradicen o explican los de Cyon. La excitación eléctrica directa de la hipófisis se trasmitiría al núcueo del vago (Pirone, Lusena, Caselli, Collina). El estímulo eléctrico de las regiones cerebrales vecinas produce igual efecto que la excitación de la glándula. Livon va más lejos: afirma que ésta es inexcitable y que la extirpación de la glándula no modifica ni el ritmo cardíaco, ni la presión sanguínea. Que después de la hipofisectomía, la excitación de la región anterosuperior de la cavidad donde está alojada la glándula produce hipertensión y la de la región postero-superior bradicardia con refuerzo de los latidos. Hemos comprobado que se puede obtener bradicardia por estímulo del infundíbulo. Los resultados de Cyon serían, pues, explicables por transmisión del estímulo al cerebro intermedio.

(1) Lo Monaco y Van Rynberk, *Investigaciones sobre la función de la hipófisis cerebral*, «Rivista di Neuropatologia e psichiatria», Roma 1901, N.º 9, p. 2-15, N.º 10, p. 2-16 in «Revue Neurol.», 1901, p. 1045.

(2) Gaglio G., *Investigaciones sobre las ranas respecto de las funciones de la hipófisis*, «Arch. Ital. de Biol.», 1902; XXXVIII, 177-187, Tomo del jubileo del prof. Luciani 1900, Milán; «Riforma Médica», Junio 1900. R. Accad. Peloritana. Messina, 1900.

(3) Pirone, *Contribución experimental al estudio de las funciones de la hipófisis*, «Riforma Medica», 1903; XIX, fsc. 7-8-169-175-205 209.

(4) Lusena, *Fisiopatología del aparato tiroideo*, «Cronaca della Clinica Medica di Genova» 1897.

(5) Caselli A., *Estudios anatómicos y experimentales sobre la fisiopatología de la glándula pituitaria*, 1900; S. Calderini, edit., Reggio Emilia.

(6) Collina, *Sobre las funciones de la hipófisis*, «Riv. sperimentale di Freniatria», 1898, XXIV, 553. —*Investigación sobre el origen y significado de la hipófisis*, «Arch. Ital. de Biol.», 1899, XXXII, 185, «Rivista di Patol. Nerv. mentale», 1903, 267.

(7) Livon Ch., *¿Es la hipófisis un centro reflejo circulatorio?*, «Marseille Médical», 1908, XLV, 745-758, *Contribución a la fisiología de la hipófisis*, «Journal de Physiologie et de Pathol. Gén.», 1909, XI, 16.

(8) Houssay B. A., *La hipófisis de la rana*, «Argentina Médica», 1910; «Revista de la Universidad de Buenos Aires», 1910, 89.

La compresión de la aorta en los animales sin hipófisis origina la misma bradicardia que en los normales (Biedl y Reiner, Gaglio, Livón, Houssay). Cyon ha contestado, es cierto, a todas estas objeciones, pero la concordancia y claridad de dichas experiencias han hecho tambalear fuertemente su doctrina, abandonada hoy.

Lusena demostró, por otra parte, que los nervios vasomotores de la tiroides provenían del simpático y no del neumogástrico, destruyendo así uno de los fundamentos de la doctrina de Cyon.

Masay (1), sin embargo, ha obtenido, por excitación directa de la hipófisis, los resultados que describe Cyon, y los explica diciendo que "bajo la influencia del estímulo del parénquima glandular, el producto de secreción sería derramado en el torrente circulatorio y produciría reflejos enérgicos. Estos reflejos se originarían en las paredes de los vasos". Tal hipótesis, a más de faltarle la prueba experimental, difiere fundamentalmente de la de Cyon.

Livon (2) comprobó que la inyección de extractos glicerinados de hipófisis de carnero o de caballo produce bastante rápidamente una notable hipertensión con disminución del número de latidos y, generalmente, aumento del impulso cardíaco. La vagotomía doble previa deja manifestarse la hipertensión ordinaria, pero sin disminución del número de latidos y sin aumento marcado de la impulsión.

En animales con vagos intactos, y en los cuales la hipertensión se ha producido por inyección de extracto, la excitación de los vagos, especialmente del izquierdo, no produce la detención de los latidos y la caída de la presión que se consigue en el estado normal con la misma excitación, aumenta en cambio enormemente la amplitud de las pulsaciones (6-8 cm.) Quedan por dilucidar las condiciones que dan nacimiento a este resultado, que no siempre es muy neto.

Un fenómeno digno de ser señalado es el que se observa en el conejo, cuando una inyección de extracto hipofisiario ha elevado la tensión sanguínea, si se excita al nervio depresor intacto o a su cabo central cuando está cortado; los trazados, en lugar de indicar la caída habitual, sólo muestran una débil disminución de presión, con oscilaciones bastante grandes si la excitación persiste algún tiempo. A veces la disminución de tensión es insignificante.

El extracto de cuerpo pituitario tendría, por lo tanto, una acción especial inhibitoria sobre los centros depresores.

Osborne y Vincent (3) primero, y luego Schafer y Vincent (4), admiten en la hipófisis dos substancias: una hipertensora y otra hipotensora. La primera es soluble en solución salina acuosa e insoluble en alcohol y éter. Ambas substancias dializan y no son destruídas por la ebullición. La inyección intravenosa de extracto hipofisiario, dicen Schafer y Vincent, produce una elevación muy notable de la presión, con o sin bradicardia. Una segunda inyección produce sólo una caída que no es seguida de elevación. Deducen de ello que la inmunidad se establece para el principio hipertensor, pero no para el depresor.

La elevación de presión se produce en los animales cuyos vagos han sido cortados o en los que han sido inyectados previamente con atropina; la hipertensión es mayor en estos casos. El principio depresor da una curva análoga a la de la colina, pero la atropina, que impide la acción de este compuesto, no modifica el efecto hipotensor de la substancia hipofisiaria. El principio hipotensor se prepara agotando con éter el extracto alcohólico y evaporando a sequedad. Preparado de este modo produce hipotensión, sin previa ni ulterior elevación de la presión. Ambas substancias existen en el lóbulo posterior de la hipófisis.

La hipotensión es idéntica a la que produce análogo extracto de substancia cerebral, y Osborne y Swale Vincent se preguntan si no se la debe atribuir al tejido nervioso del lóbulo posterior.

Vincent y Sheen (5) demostraron más tarde que casi todos los tejidos contienen substancias presoras y depresoras, aunque con actividades muy diferentes para cada órgano.

Herring (6) experimentó con el corazón aislado de rana (en el capítulo siguiente se hallará un resumen de sus observaciones). La inyección intravenosa en rana, cuyo

(1) Masay, *La hipófisis* (tesis de Bruselas), 1908.

(2) Ch. Livon, *Secreciones internas glandulares hipertensoras*, «C. R. Soc. de Biol.», 22 Enero 1898, I., 98; *Acción del extracto de cuerpo pituitario sobre el neumogástrico*, «Association Française pour l'avancement des Sciences», Congreso de Nantes, Agosto 1898 in «R. Neurol.», 1898, p. 868; *Cuerpo pituitario y tensión sanguínea*, «C. R. Soc. Biol.», 4 Marzo 1899, p. 176; *Secreción interna y presión sanguínea*, «13º Congreso Internacional de Medicina», París 1900, 8 de Agosto, p. 206.

(3) Osborne W. A. y Vincent S., *Contribución al estudio delc uerpo pituitario*, «British Medical Journal», 1900, Marzo 3, p. 592; *Los efectos fisiológicos de los extractos de tejido nervioso*, «The Journal of Physiology», 1899-1900, XXV. 282-294; *Los efectos fisiológicos de los extractos de tejidos nerviosos*, «British Medical Journal», 3 Marzo 1905.

(4) Schafer E. A. y Vincent S., *Los efectos fisiológicos de los extractos de cuerpo pituitario*, «The Journal of Physiology», 1899, XXV, 87.

(5) Vincent y Sheen, *Efectos de los extractos animales*, «Journal of Physiology», 1904, p. 242.

(6) Herring P. T., *La acción de los extractos pituitarios sobre el corazón y la circulación en la rana*, «The Journal of Physiol.», 1904, XXXI, 428.

sistema nervioso central ha sido destruído, produce descenso de la altura y disminución del número de las pulsaciones cardíacas; la atropina impide esta acción. La parte infundibular de la hipófisis contiene alguna substancia o substancias que actúan sobre los mecanismos nerviosos intrínsecos inhibidores y aceleradoras, estimulando a ambos. Su acción es suprimida por la atropina. La substancia activa de la hipófisis produce constricción de las arteriolas periféricas, por estímulo de los nervios vasomotores, efecto que es abolido por una dosis elevada de apocodeina.

Silvestrini (1) inyectó en el conejo macerado en solución salina del lóbulo posterior de hipófisis de buey. Con dosis medias, observó una ligera elevación, con pulsaciones más fuertes, seguida de un descenso considerable con desaparición casi completa de los sístoles cardíacos; luego la presión se elevó con lentitud relativa para sobrepasar la línea normal, el número de las pulsaciones disminuyó, pero se amplificaron. Este efecto se obtuvo también después de la sección de ambos vagos. El extracto de lóbulo anterior (hipofisina) no produjo ningún efecto semejante, no modificó al que causaba el lóbulo posterior, el cual era neutralizado, sin embargo, por la atropina.

Garnier y Thaon (2), más tarde Thaon (3), con macerados en solución salina de hipófisis de buey, observaron la actividad del lóbulo posterior y la falta de acción del anterior. Como Livon, afirman que después de la sección de ambos vagos, la inyección resulta más o menos inactiva, ya se haga después del corte de los nervios o bien antes. Las pulsaciones amplias se interrumpen, si existían.

Hallion y Carrion (4) prepararon extractos, en solución fisiológica, de glándula seca, que tienen igual acción que los preparados de glándula fresca. Inyectados en las venas, con gran lentitud y en dosis equivalentes a 3 o 10 miligramos del producto seco, produjeron la elevación de la presión arterial, con aumento de amplitud y disminución del número de las pulsaciones. Había simultáneamente una vasoconstricción general, de poca duración en la mucosa nasal, más prolongada en el riñón y muy persistente en la tiroides. Esta última acción les lleva a interesantes deducciones para la opoterapia simple y combinada, que pueden leerse en la tesis de A. Delille. Para apreciar la actividad de los extractos hipofisiarios, propusieron la investigación de su poder sobre la presión arterial. Observaron en el riñón una vasoconstricción pasajera, seguida por una vasodilatación ulterior persistente, que no se obtenía con la inyección de extractos de suprarrenales, cuyo efecto vasoconstrictor renal no era seguido de vasodilatación.

Salvioli y Carraro (5), con extractos de glándula entera al 20 o|o, preparados en frío, observaron una rápida e inmediata elevación de la presión, que resultaba mayor con dosis fuertes de extracto, menor con las dosis débiles y apenas perceptible con las dosis mínimas. No siempre obtenían iguales resultados, quizá por la actividad variable de los extractos. Vieron que con dosis menores dura más la elevación de tensión y que nuevas dosis a pequeños intervalos pueden mantenerla alta. Las dosis fuertes producen mayor altura de la tensión, pero dura menos. Una nueva inyección produce efectos poco marcados. Generalmente, la hipertensión es precedida por un descenso durante o inmediatamente después de la inyección; es habitualmente fugaz y poco acentuada con dosis débiles o medianas. El número de pulsaciones disminuye, pero con refuerzo de las contracciones cardíacas. Las reinyecciones son menos activas, salvo que se espere la completa normalización, es decir unos 30 minutos. La respiración es poco o nada modificada por la inyección de extracto. El lóbulo glandular o anterior, separado, da extractos inactivos; aun en fuertes dosis no tiene acción tóxica. El lóbulo nervioso es el único activo y da extractos tóxicos; los animales inyectados con ellos quedan apáticos, somnolientos, no reaccionan a las amenazas, se paran mal sobre sus patas, efectos que desaparecen al poco tiempo. Casi nunca han observado fenómenos graves. Han procurado separar con una navaja la capa epitelial del lóbulo posterior de la parte infundibular del mismo para estudiar la actividad de ambas porciones. No hubo diferencia apreciable.

Para averiguar la causa que daba origen a la hipertensión, hicieron la inyección a perros con la médula cortada en la región cervical a la altura de la 4ª y 5ª vértebras; la presión se elevaba con la inyección de los extractos de hipófisis, algo más lentamente, pero en forma semejante a la habitual. Haciendo circular solución de Ringer por la arteria femoral de la pata de un perro aislada o fuertemente ligada, recogiendo el líquido que salía por la vena, vieron que su cantidad disminuía en cuanto se agregaba hipó-

(1) Silvestrini R., *Sobre la acción del extracto acuoso del lóbulo posterior de la hipófisis sobre la presión sanguínea y el corazón*, «Revista Critica di Clinica Medica», Florencia, 1905, VI, N.º 28, in «Archiv. Ital. de Biol.», 1905, XLV.

(2) Garnier M. y Thaon P., *Acción de la hipófisis sobre la presión arterial y el ritmo cardiaco*, «Journal de Physiol. et de Pathol. Gén.», Marzo 1906, 251-257.

(3) Thaon P., *La hipófisis al estado normal y en las enfermedades*, Tesis de París de 1907, 2.ª edición O. Doin, edit.

(4) Hallion y Carrión, *Sobre el ensayo experimental del extracto opoterápico de hipófisis*, «Bulletin Général de Thérapeutique», 13 de Marzo 1907, p. 459.

(5) L. Salvioli y Carraro A., *Sobre la fisiología de la hipófisis*, «Archiv. Ital. de Biol.», 1908, p. 1.

fisis al líquido de perfusión, prueba evidente de la vasoconstricción local, que atribuyen a una acción directa sobre la fibra muscular lisa. Para demostrar que la vasoconstricción no dependía del sistema nervioso central, hacían circular líquido de Ringer por una pata ligada, respetando únicamente al ciático. Inyectando extractos de hipófisis en las venas del cuerpo del perro no se producía vasoconstricción en el miembro aislado, como se apreciaba fácilmente, porque no variaba el aflujo del líquido por la vena de dicha pata. En los animales vagotomizados, la inyección de extracto de hipófisis producía mayor hipertensión en el gato, se observaba mayor refuerzo en los sístoles sin rarefacción del pulso, efecto que era menos marcado que en los animales normales. Hubo también variaciones del tono vascular, independientes del refuerzo sistólico, porque éste se produjo lo mismo cuando la presión estaba en el límite inferior de la oscilación que cuando estaba en el superior. El efecto depresor del estímulo del vago y del nervio de Cyon se producía aún durante el máximum sistólico. La inyección de hipófisis no restablece la excitabilidad del vago, abolida por la acción de la atropina. Cuando ambas substancias son inyectadas conjuntamente se establece una especie de lucha en su acción.

Patta (1) observó que los extractos de hipófisis producen importante rarefacción de los latidos cardíacos con refuerzo más o menos marcado. Estos hechos suelen coincidir con un aumento de la presión sanguínea.

Etienne y Parisot (2) han constatado, en conejos sometidos a inyecciones repetidas de extracto hipofisiario, una hipertensión permanente, que persiste quince días después de la última inyección intravenosa.

Pal (3) observó que el extracto de hipófisis determinaba un descenso pasajero de la presión arterial, seguido de elevación. El extracto de lóbulo anterior producía hipotensión poco duradera.

Lockhart Mummery y W. Legge Symes (4) han visto que la inyección intravenosa de extracto de lóbulo posterior producía primero una depresión, seguida de ascenso que persistía media hora y era aún sensible una hora después. En muchos casos la primera inyección producía una disminución temporaria y generalmente ligera de la amplitud de la respiración. La hipertensión era mucho mayor cuando existía hipotensión inicial (en el Shock experimental provocado por evisceración o por destrucción medular). En los gatos normales, el efecto tiene la duración que Howell ha constatado en el perro; en gatos medulares, el efecto es más prolongado. La inyección previa, antes de transformarlo en animal medular, previene el colapso habitual y produce un tono arterial que dura algunas horas. La inyección de extracto pituitario en los animales en Shock restituía su excitabilidad al centro vasomotor como lo demostraba la reaparición de los reflejos vasculares consecutivos a la excitación del ciático.

Houghton y Merrill (5) han constatado que la hipertensión que produce la Pituitrina dura media o una hora.

Beck y O'Malley (6) investigaron la acción de la Pituitrina sobre la presión sanguínea, observando que disminuye el número de pulsaciones. El aumento de presión varía de ocho a treinta y tres milímetros.

Débese a Dale (7) uno de los estudios más completos sobre la acción del extracto de hipófisis. Comprobó su acción hipertensora, su propiedad de contraer los vasos arteriales de la circulación general y pulmonar. Constató que la ergotoxina no contrarresta ni impide la hipertensión hipofisiaria y en cambio contrarresta o invierte la acción de la adrenalina.

O. Sandri (8) ha ratificado los resultados generales de todos los autores anteriores, atribuyendo la acción cardiovascular a la parte intermedia.

Según Bonis (9), el extracto de lóbulo anterior no influencia las pulsaciones; el de lóbulo posterior eleva la presión, las pulsaciones se hacen amplias y raras; es activo el

(1) A. Patta, *Contribución crítica y experimental al estudio de la acción de extractos de órganos sobre la función circulatoria*, «Archives Italiennes de Biologie», 1908, p. 190-210.

(2) Etienne G. y Parisot J., *Acción sobre el aparato cardiovascular de las inyecciones repetidas de extracto de hipófisis*, «Archives de Méd. Experimentale et d'Anat. Pat.», 1908, N.º 4, 423; *Ateroma aórtico y extracto de hipófisis*, «C. R. de la Soc. de Biol.», 7 Abril 1908, LIV, 750; *El rol de la elevación de la presión arterial en la etiología del ateroma*, «Journ. de Physiol. et de Pathol. Gén.», 15 Noviembre de 1908, N.º 6, 1055-1065.

(3) Pal S., *Acción del extracto de hipófisis*, «Sociedad de los Médicos de Viena», 4 Diciembre 1908, «Wiener Medizinische Wochenschrift», 1908.

(4) Lockhart Mummery P. y Legge Symes W., *Sobre la producción experimental y el control de la atonia vascular del Shock quirúrgico*, «The British Medical Journal», 19 Septiembre 1908, 786-790; *Duración del efecto del extracto pituitario sobre la presión arterial*, «Journal of Physiology,» 1908, XXXVII.

(5) Houghton y Merrill, «Journal Americ. Medic. Assoc.», Noviembre 28, 1908 (cit. por ref.)

(6) Beck y O'Malley, «American Medicine», Octubre 1900 (cit. por ref.)

(7) Dale H. H., *La acción de los extractos pituitarios*, «Biochem. Journ.», 1908-1909, V, 427.

(8) Sandri O., *Contribución a la anatomía y a la fisiología de la hipófisis*, «Archives Italiennes de Biologie», 1909, LI, 336.

(9) Bonis V. de, *Acción de los extractos de hipófisis sobre la presión arterial y el corazón normal o en estado de degeneración grasa y naturaleza del principio activo de la hipófisis*, «Archives Internacionales de Physiologie», 1908, VIII, 211-234; «Archives Italiennes de Biologie», 1909, LII, 118.

extracto glicerinado. El efecto es de corta duración y se produce también en los animales vagotomizados.

Parisot (1) señala que los efectos producidos por los extractos de lóbulo anterior y posterior de la hipófisis son absolutamente diferentes de los que produce la colina.

W. D. Halliburton, J. P. Candler y A. W. Sikes (2) demostraron que la hipófisis humana también posee la acción presora y cardíaca y que dicho efecto pertenece con exclusividad al lóbulo posterior.

Foderá a Pittau (3) estudiaron la acción de los macerados de hipófisis bovina sobre la presión arterial del perro y sobre el corazón de la rana. Sólo el lóbulo posterior resultó activo y creen, como Salvioli y Carraro, que la parte glandular no tiene acción fisiológica. En el perro se elevaba la tensión sanguínea y bajaba el número de latidos cardíacos; simultáneamente se producían tenesmo y defecación. Las inyecciones intracerebrales o subcutáneas y la ingestión no producen efecto. En el corazón de rana no hubieron modificaciones de frecuencia y ritmo, cuando inyectaron líquido hipofisiario por la vena abdominal, y sólo las constataron cuando la cantidad de líquido alcanzaba a 1 $c^3$, siendo atribuibles estos efectos a la sobrecarga momentánea de la circulación.

Pilcher y Sollmann (4) han investigado la acción de los extractos infundibulares sobre los centros vasomotores. Fueron inyectados en la circulación general de perros curarizados o no y al través de cuyo bazo se hacía una perfusión. La acción del extracto hipofisiario sobre los centros vasomotores era muy débil. Hubo ocasionalmente depresión y algo más frecuentemente una moderada estimulación, pero estos cambios eran inconstantes y probablemente secundarios a la influencia de la acción hipertensora o de la dificultad respiratoria. La respuesta a la excitación del ciático no está disminuída durante la hipertensión, lo cual habla en favor de una acción directa del extracto sobre la fibra muscular lisa.

Recordaremos que la acción sobre los centros vasomotores había sido buscada ya en 1908 por Salvioli y Carraro, quienes no observaron ningún efecto y por McCord, en 1911, quien observó alguna depresión. (Siguió igual técnica que Pilcher y Sollmann).

W. Blair Bell (5) ha constatado que el extracto infundibular eleva la presión sanguínea, efecto que persiste por varias horas, lo que le hace recomendable en los casos de shock traumático; causa poderosas contracciones del útero preñado, puerperal o menstrual (por lo que es útil en caso de atonía uterina, en las hemorragias postpartum); actúa sobre el músculo intestinal, prestando servicio en los casos de paresia intestinal postoperatoria o debida a otras causas.

Hamburger (6) ha estudiado metódicamente en numerosos experimentos la acción de los extractos de lóbulo anterior de hipófisis de buey. En inyección venosa producen un descenso típico de la presión, con aceleración y debilitamiento de los latidos; a este período sigue, a veces, una elevación secundaria. La substancia depresora es soluble en alcohol, glicerina y agua salada, insoluble en éter. Una nueva inyección de extracto acuoso no modifica a la presión, si el intervalo con la primera es corto; si se repite con mayor intervalo la hace descender. El extracto alcohólico es activo en las reinyecciones.

Falta e Ivcovic (7), con un extracto de lóbulo anterior (Parke Davis Cº) en dosis de 2 1|2 $c^3$ por vía endovenosa, en perros y conejos, obtuvieron un descenso profundo de la presión, que duraba hasta 40 segundos, mucho más persistente en animales atropinizados. Este descenso puede impedirse por la adrenalina. En dos ensayos, el extracto glandular hizo descender la presión a cero, paró a la respiración y al corazón. Esto puede contrarrestarse con la pituitrina infundibular. La acción existe con extractos desalbuminados, privados de albumosas; no se debe a la colina.

Pal, Houssay, Biedl, Veccia, han comprobado también la acción depresora del extracto de lóbulo glandular; Biedl manifiesta expresamente que no la considera típica.

Lewis, Miller y Matthews (8) han descripto la acción depresora inicial poco marcada de los extractos frescos de lóbulo anterior de la hipófisis de buey. Han hallado substan-

(1) Parisot J., *El rol de la colina en los efectos cardiovasculares producidos por las secreciones internas*, «C. R. de la Société de Biologie», 1909, II, 752.

(2) Halliburton W. D., Candler J. P. y Sikes A. W., *El cuerpo pituitario humano*, «Quarterly Journal of Experimental Physiology», 1909, II, N.º 3, 229-242

(3) Foderá F. A. y Pittau L., *Estudios sobre la hipophysis cerebri*, «Arch. Ital. Biol.», 1909, LII, 370.

(4) Sollmann T. y Pilcher J. D., *Efectos vasomotores centrales*, «Proceed. Americ. Soc. of Pharm. a. exp. Ther.», diciembre 1909 in «Journ. of Pharm. and exp. Ther.», 1910, I, 571.—Pilcher J. D. y Sollmann T., *Estudios sobre centros vasomotores; acción del extracto pituitario*, «Journ. of Pharm. and exp. Ther.», 1915, VI, 405.—Mc Cord, «Arch. Intern. Med.», 1911, 609, cit. por Pilcher y Sollmann.

(5) Blair Bell W., *El cuerpo pituitario*, «British Medical Journal», 1909, Dic. 4, 1609.

(6) Hamburger W. W., *La acción de las inyecciones intravenosas de extractos glandulares y otras substancias sobre la presión sanguínea*, «American Journal of Physiology», 1904, II, 286. *La acción de los extractos de lóbulo anterior de la glándula pituitaria sobre la presión sanguínea*, «Transactions of the Chicago Pathological Society», 1910, VIII, 32-34; «American Journal of Physiology», 1910, XXVI, 178-180.

(7) Falta e Ivcovic, *Experimentos con extractos de la porción glandular de la hipófisis de la oveja*, «Sociedad Imperio-Real de los Médicos de Viena», 1910; «Wiener Medizinische Wochenschrift», 1910.

(8) Miller J. L., Lewis D. D. y Matthews S. A., *Los efectos de los extractos de las diferentes partes de la hipófisis*, «Arch. Intern. Med.», 1911, VIII, 785, «American Journal of Physiology», 27, 1911, N.º 4, Febrero 1.º; «Proceedings of the American Physiological Society», New Haven, Diciembre 28, 29 y 30. de 1910.

cias depresoras solubles en alcohol en el lóbulo anterior y también en las partes nerviosa e intermedia. Han observado que los extractos de la parte intermedia privados de la substancia depresora (por alcohol o desecación), produjeron en inyección intravenosa un efecto presor claro. Los extractos de la parte nerviosa, libre de la substancia depresora propia y de la parte intermedia, también tuvieron efecto presor en inyección intravenosa. La substancia presora es aparentemente segregada por la parte intermedia, pero pasa a la parte nerviosa. No necesita ser activada por la parte nerviosa para que pueda ejercer su efecto presor.

Los extractos de tallo de hipófisis de buey nunca dieron efectos presores por inyección intravenosa. Hay, por lo tanto, una clara interrupción en el paso de la secreción de la substancia presora desde la parte nerviosa al ventrículo.

La parte del lóbulo anterior inmediatamente adyacente a la hendidura contiene grupos de células pertenecientes a la parte intermedia. Los extractos de esa parte de la glándula, libres de la substancia depresora, producen el mismo efecto presor que los extractos de parte intermedia del lóbulo posterior. Este tejido causa probablemente la elevación secundaria notada por Hamburger después de inyecciones de extracto del lóbulo anterior y también la reacción de Ehrmann, obtenida ocasionalmente por Franchini usando extractos del lóbulo anterior.

Han obtenido efecto presor con el contenido de los quistes de la parte intermedia. La substancia que disminuye el número de latidos está confinada o tiene su mayor actividad en la parte nerviosa. Los extractos de la parte intermedia no dan esta reacción.

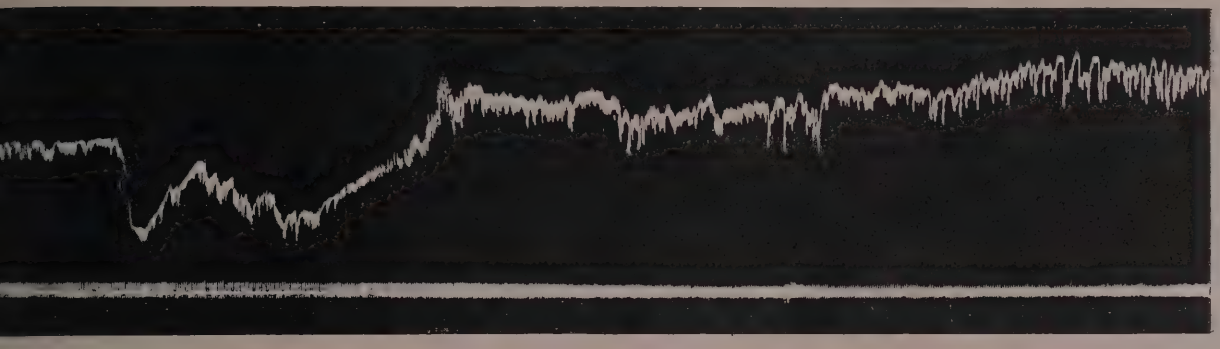


Fig. 23 — Presión arterial axilar; pato de 2750 g., inyección en la vena axilar de 0,5 de cocimiento al 20 % de lóbulo posterior de hipófisis de buey. — Tiempo en segundos.

Desde 1911 en adelante publiqué (1) una serie de trabajos que transcribo al hablar de mis investigaciones personales.

No he podido consultar los trabajos de Studzinski (2).

Klotz (3) obtuvo con pituitrina, en conejos anestesiados con uretano, gráficos de presión iguales a los clásicos ya conocidos. En animales normales, la acción hipertensora es poca, en los hipotensos se obtiene mayor altura y duración.

Pankow (4) estudió la acción fisiológica de la Pituitrina Parke Davis Co., de la que 1 $c^3$ equivale a 0.20 g. de lóbulo posterior. Con dosis medias (1 $c^3$ por kg.) en conejos anestesiados con uretano, constató una hipertensión de unos 10 segundos, después un descenso duradero de la presión, que luego ascendía y quedaba muchos minutos por encima de la normal. Las pulsaciones cardíacas que durante la hipotensión casi desaparecían, volvían a reaparecer al subir la presión, sobreviniendo las grandes pulsaciones, análogas al pulso vagal (*Aktions pulse* de Cyon). Ellas podían todavía existir cuando la presión se había normalizado. En una palabra, la acción clásica.

Paton y Watson (5) han experimentado en el pato, inscribiendo a un tiempo la presión arterial, el cardiograma de suspensión y el pletismograma del intestino. Las inyecciones

(1) Houssay B. A., *Contribución al estudio de la acción de los extractos hipofisiarios*, A. G. Buffarini, editor, Buenos Aires, 1911; «Semana Médica», 1911, N.° 11, 452; *Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios; Ensayos sobre la Fisiología del lóbulo posterior de la hipófisis.* Tesis de Buenos Aires, 1911. *Nuevas ideas sobre la división fisiológica de la hipófisis;* «Argentina Médica», 1911, N.° 52, p. 518. *Algunas consideraciones sobre las relaciones de la hipófisis con el sistema nervioso;* «Argentina Médica», Enero 27 de 1912, N.° 4, p. 61, etc.

(2) Studzinski; *Acción fisiológica de los extractos hipofisiarios*, «Rousky Vracht», x, Nos. 17 y 18; 23-30, Abril 1911; «Przegl Lekarski», 1911, N.° 29-36, (cit por refer.).

(3) Klotz R., *Experimentos sobre la acción hipertensora de la Pituitrina*, «Arch. für Exper. Pathol. u. Pharmakol.», 1911, LXV, 348-360.

(4) Pankow O., *Acción de la pituitrina* (P. D. y Cía.), *sobre la circulación y la respiración*, «Arch. f. d. ges. Physiol. d. Mensch. u. d. Thiere», 1912, CXLVII, 89.

(5) Noel Paton y Alexander Watson, *La acción de la Pituitrina, adrenalina y bario sobre la circulación de los pájaros*, «The Journal of Physiology», 1912, XLIV, 413.

yugulares de Pituitrina Parke Davis y del extracto de Burroughs Wellcome producen un descenso de presión de 1|2 a 1 c. Hg., que se observa aunque se atropinice al animal; una segunda dosis produce menos efecto. El descenso de presión se debe a la dilatación de las arterias periféricas, la que puede ser contrarrestada por el cloruro de bario o la adrenalina. La pituitrina produce poderosa estimulación de las auríeulas y ventrículos, tanto con los vagos intactos como cortados; esta acción no se manifiesta después de dar atropina en dosis suficiente para paralizar el mecanismo inhibitorio cardíaco. La adrenalina y la Pituitrina tienen acción antagonista sobre el corazón de las aves, en parte indirectamente por acción sobre los vasos periféricos. El antagonismo entre la Pituitrina y el cloruro de bario es de la misma clase.

He comprobado que los extractos hipofisiarios tienen acción hipertensora en las aves como en los mamíferos; esto es: producen un descenso inicial y una elevación ulterior de la presión arterial, o bien sólo una hipertensión (fig. 23). Los resultados contrarios de Paton y Watson se deben verosímilmente a que emplearon un producto cuya acción hipertensora habíase destruído.

Starkenstein (1) ha publicado un trabajo que no añade nada a los datos clásicos.

Las investigaciones de Claude y Baudoin, Claude y Porak, Claude, Porak y Routier (2) refiérense a diferentes propiedades de los extractos hipofisiarios: cardiovascular, cardíaca, diurética, glucosúrica, etc. Nos ocuparemos aquí únicamente de sus resultados experimentales en animales, más adelante de los que han obtenido en el hombre, dejando para los respectivos capítulos las demás comprobaciones de estos autores.

Preparaban extractos de hipófisis de buey, con Choay, secando la glándula en frío, delipoidizándola con cloroformo y macerando el residuo en 10 veces su peso de solución fisiológica, centrifugaban y obtenían un líquido. Además de ese líquido, emplearon dos productos derivados de él; así añadiendo alcohol hasta el título de 70º producíase un precipitado blanco T, y separándolo quedaba un líquido rosa S. En conejos y perros, y en inyección subcutánea, las dosis fuertes hipertrofian las glándulas, especialmente el ovario y la suprarrenal. En el hombre, la inyección local es dolorosa, con 5 $c^3 = 0.25$ g. de extracto seco = 1.15 g. de hipófisis, prodúcese elevación de presión (2-3 c. Hg), palidez, malestar, náuseas.

En cuanto a los extractos parciales, S bajaba la presión y T la elevaba.

El extracto total con dosis de 0.25 a 1 $c^3$ en el perro (safena) o conejo (auricular) producía un descenso de presión con disminución de latidos, seguido por un ligero aumento de los latidos cardíacos.

A mi juicio, este resultado obedece a que estos extractos estaban ya en el primer grado de alteración.

Claude y Porak han averiguado la acción de estos extractos en 8 conejos en insuficiencia suprarrenal aguda, provocada pinzando el hilio de las suprarrenales con pinzas en T.

Inyectando por la yugular o auricular el extracto hipotensor, la presión subía bruscamente (5-6 $c^3$) y quedaba elevada un rato, no descendía luego al nivel inicial.

Paréceme que este hecho concuerda con la comprobación de L. Mummery y L. Symes, que yo y más tarde Klotz hemos confirmado, que la acción hipertensora hipofisiaria es mucho mayor cuando hay hipotensión inicial. Recordemos que Hoskins y Mc Peek han hecho la misma investigación que Claude y Porak, con resultados parecidos (Acción sobre la sangre).

Fuhner (3) ha comprobado que en los extractos desalbuminados de hipófisis pueden precipitarse todos los componentes activos mediante el ácido fosfotúngstico. La substancia así aislada, hipofisina (que prepara al 1 o|oo la fábrica Meister Lucius y Brüning) está formada por cuatro componentes de acción desigual; pero aconseja emplear la suma de los 4.

La hipofisina produce el mismo efecto sobre la presión arterial que la Pituitrina (lo cual confirman entre otros Parisot y Mathieu (4).

De los cuatro constituyentes de la hipofisina, tres tienen la acción cardíaca y la

(1) Starkenstein, *Farmacología de la Pituitrina, (Investigaciones especiales sobre la relación entre la acción farmacológica del extracto de glándulas de secreción interna y su función fisiológica*, «Prager Med. Woch.», 1912, N.º 1, y 2 in «Zentr. f. Gynakol.», 1912.

(2) Claude H. y Baudoin A., *Efectos de algunos extractos hipofisiarios*, «C. R. Académie des Sciences», 26 Diciembre 1911, 1513.—Claude H. y Porak, *Sobre la acción cardiovascular de algunos extractos de hipófisis*, «C. R. de la Soc. de Biologie», 1913, LXXIV, 205.—*De la acción cardiovascular del extracto hipofisiario en los estados de insuficiencia suprarrenal aguda*, «C. R. Soc. de Biol.», 10 Mayo 1913, p. 1021.

(3) Führer, *La pituitrina y sus principios activos*, «Münch. Med. Woch.», 1912, 16 Abril, N.º 16, 852.—*Sobre las substancias activas aisladas de la hipófisis*, «Deutsche Medizinische Wochenschrift», 1913, 13 Marzo, N.º 11.—*Investigaciones farmacológicas sobre las substancias activas de la hipófisis*. «Zeitschrift für die Gesamte experimentelle Medizin.», 1913, I, 5, 397-443.—*Sobre la acción de Pituitrina e histamina sobre el útero aislado*, «Therapeutische Monathefte», 1913, XXVII, 202.—*La hipófisis y sus principios activos*, «Berliner Klin. Wochenschr.», 1914, N.º 6.

(4) Parisot y Mathieu, *Las substancias extraídas del lóbulo posterior de la hipófisis. Estudio comparado de sus efectos*, «C. R. Soc. de Biol.», 7 Febrero 1914, p. 222.

doble acción circulatoria (depresión inicial, elevación ulterior con refuerzo de latidos). Las reinyecciones son inactivas.

Beco y Plumier (1) hacen observar las contradicciones de numerosos trabajos anteriores; por su parte, han comprobado: 1° En el perro, la inyección venosa de Pituitrina produce una elevación de presión moderada, enrarecimiento del pulso, paro de la diuresis sin poliuria verdadera secundaria. 2° La elevación de presión es más considerable cuando se ha suprimido el tono del nervio vago o se han paralizado sus terminaciones. Depende de una vasoconstricción general y periférica cuyo mecanismo no parece sometido a la acción del centro vasomotor general. 3° El enrarecimiento del pulso desaparece por la vagotomía o la parálisis de las extremidades terminales del vago por la atropina; por otra parte, la taquicardia determinada por esos dos factores desaparece por la acción de la Pituitrina. 4° La Pituitrina debilita y disminuye la frecuencia de latidos del corazon extraído. 5° La disminución de la diuresis producida por la Pituitrina depende de una vasoconstricción renal cuyo origen parece ser periférico.

Neubauer (2) ha observado vasodilatación hepática en los conejos.

Veccia (3) ha realizado algunos experimentos, inyectando emulsiones de hipófisis fresca de cordero (1 $c^3$ contenía 0.10 g. de glándula entera o 0.08 g. de lóbulo anterior o 0.04 g. de lóbulo posterior). En dos experimentos con lóbulo posterior obtuvo aumento de presión, disminución de latidos con aumento de su fuerza, exageración de las oscilaciones de Traube; duración, 10 a 30 minutos; todo esto lo mismo aunque se hiciera vagotomía. Con lóbulo anterior (2 experimentos) leve descenso, a los pocos minutos vuelta a la normal. La vagotomía resultaba sin efecto. Con glándula entera, elevación como con lóbulo posterior, pero menor que con éste solo; duraba 30 a 40 minutos.

Guggenheim (4) repite la descripción clásica de la acción sobre presión y respiración, insiste en la variabilidad de acción de los preparados comerciales.

Hoskins y Mc Peek (5) procuraron determinar si el efecto presor de la Pituitrina se debe a una estimulación suprarrenal. Comprobaron que las inyecciones venosas de Pituitrina, en pequeñas dosis, pueden repetirse con cortos intervalos de 5 a 10 minutos, sin que haya significativa disminución de su efecto presor. Ligando las venas suprarrenales del perro, no se modifica la presión general. En la gata preñada, tal ligadura hace caer la presión sanguínea, con subsiguiente elevación cuando se suelta. En animales en esas condiciones no está disminuído el efecto presor de una dosis tipo de Pituitrina.

Es probable, pues, que no haya dependencia directa de la función suprarrenal sobre la secreción pituitaria. (Para más datos, ver "Acción sobre la sangre").

Ghedini y Ollino (6) han procurado determinar la acción de algunas substancias, según el estado endócrino previo y han creído modificar este último inyectando Pituitrina. Esta inyección previa disminuye y retarda los efectos hemodinámicos de la digitalina. Los de la estrofantina son favorablemente influenciados. Los de la trinitrina resultan inhibidos y retardados en parte.

Según los trabajos de Tigerstedt y Airila y de Airila (7), la inyección de Pituitrina a conejos curarizados y narcotizados con éter, aumenta la presión aórtica y disminuye la cantidad de sangre expulsada del corazón (vasoconstricción periférica); después baja la presión y disminuye la cantidad de sangre que expulsa el corazón (depresión cardíaca). Pequeñas dosis de Pituitrina aumentan la acción de la adrenalina sobre la presión sanguínea.

Fröhlich y Pick (8) han comprobado, como Dale, que durante la intoxicación por ergotoxina desaparecen los efectos vasoconstrictores y persisten los vasodilatadores. Una inyección de adrenalina no produce ya hipertensión arterial. Si se inyecta en seguida preparados hipofisiarios, reaparece la acción de la adrenalina. La histamina no produce ese efecto.

Se deben a Hürthle (9) investigaciones sobre las modificaciones de la velocidad san-

(1) Beco L. y Plumier L. L., *Investigaciones experimentales sobre las acciones fisiológicas cardiovasculares del extracto de lóbulo posterior de hipófisis (Pituitrina) en el perro*, «Académie Royale de Médecine de Belgique», 31 Mayo 1913.

(2) Neubauer E., *Sobre la acción de algunos medicamentos antiglicosúricos sobre el hígado.—La irrigación del hígado después de la influencia de diversos medicamentos*, «Biochemische Zeitschr.», 1913, 118.

(3) Veccia, Patologia dell'ipofisi. Edit. Detken y Rocholl, Nápoles, 1913.

(4) Guggenheim, *Contribución al conocimiento de la acción de los extractos hipofisiarios* (Pituglandol) «Med. Klinik.», 1913, N.° 19.

(5) Hoskins G. R. y Mc Peek Clayton, *¿Es debido el efecto presor de la pituitrina a estimulación suprarrenal?*, «American Journal of Physiology», 1913, xxxii, 241.

(6) Ghedini y Ollino, *Influencia de la situación endócrina sobre la acción de los medicamentos cardiovasculares*, «C. R. Soc. de Biol.», 25 Abril 1914, 659.

(7) Tigerstedt C. y Airila V., *Influencia de la pituitrina sobre la cantidad de sangre que corre por la aorta*, «Skand. Arch. f. Physiol.», 1913, xxx, 302. Airila, *Contribución al conocimiento de la acción de la Pituitrina*, Ibid., 1914, xxxi, 381.

(8) Fröhlich A. y Pick E. P., *Contribución al conocimiento de los preparados hipofisiarios* (3.ª *comunicación*). *La influencia de la hipofisina sobre la acción de la Ergotoxina*, «Archiv. fur Exp. Pathol. u. Pharmacol.», 1913, lxiv, 114.

(9) Hürthle K., *Aceleración de la corriente sanguínea por las pulsaciones arteriales*, «Deutsche Med. Wochenschr.», 1913, N.° 13, 588.

guínea, que le han demostrado que hay vasoconstricción por efecto del extracto de hipófisis.

Mattirolo y Gamma (1) describen con exactitud la acción de los extractos hipofisiarios sobre la presión arterial. Han observado que la atropina no la impide. Los extractos hipofisiarios no modifican el tono vagal; durante la bradicardia, la excitación del simpático produce aceleración.

Herring (2) ha estudiado en el gato, comparativamente, la acción de los extractos de diferentes partes glandulares de hipófisis de buey. Los de la parte anterior tenían poca o ninguna acción (débil caída). El contenido de la hendidura hipofisiaria era inactivo o producía una pequeña caída de presión. La parte intermedia no tenía acción presora, pero esta existía en la parte nerviosa.

Fraenkel (3) observó vasoconstricción cefálica.

Watanabe y Crawford (4) han conseguido con los extractos de hipófisis reacciones químicas que les hacen afirmar que contienen adrenalina o un cuerpo análogo. Han conseguido inversión del efecto vascular en animales tratados previamente por ergotoxina, es decir hipotensión en lugar de la hipertensión habitual.

Hamilton y Rowe (5), aconsejan valorar los extractos pituitarios por su acción presora, pues creen que es también un indicador del valor ocitócico; mientras que el método que emplea el útero como reactivo tropieza con el inconveniente de las variaciones de sensibilidad de dicho órgano. Inyectando pequeñas cantidades de extracto a intervalos no menores de 15', han inyectado hasta veinte y treinta dosis de 0,05 $c^3$ de Pituitrina endovenosa, en perros, sin que aumentara el efecto depresor.

En una nota reciente de Schimdt y May (6), afirman estos autores que tratando la Tethelin con hidróxido de bario, da lugar a la producción de una substancia que tiene a la vez el poder de estimular el útero y de aumentar la presión arterial como el extracto de lóbulo posterior de hipófisis.

No hemos podido consultar el trabajo de Berfeld, Wheelon y Lovellett. (7).

Bainbridge y Trevan (8) han observado que el extracto pituitario produce caída de la presión portal, seguida, cuando la presión arterial baja, por una vuelta a su nivel primero o por encima.

*Experimentos en el hombre*

Las publicaciones que consignan experimentos hechos en el hombre sano son numerosas, pero en la mayor parte de ellas, los datos correspondientes a los sujetos normales hállanse diluídos entre las noticias refrente a aplicaciones terapéuticas en el hombre enfermo. Por más que tengan atingencia con el tema, dejaremos para un estudio ulterior sobre "Medicación hipofisiaria", la consideración de otros trabajos de mucho interés.

El primer trabajo es de Mairet y Bosc (9). Según estos autores, la ingestión e inyección subcutánea de extracto pituitario producen efectos poco marcados; así con la inyección de 2 glándulas hubo: elevación ligera de la temperatura, aumento de rapidez del pulso, ligero estado saburral, diuresis más abundante.

Golla (10), con solución de precipitado alcohólico de extracto acuoso lavado con éter, en las mucosas y en su propio antebrazo observó una acción vasoconstrictora local; el pulso bajó de 95 a 84, sin ser más lleno. En un adisoniano con 126 mm. Hg. de presión y 100 latidos, hubo calambre local en el antebrazo inyectado, el pulso desapareció en esa radial, en la otra era lleno y vigoroso; a los 12 minutos había presión 150 mm. Hg., pulsaciones 85. A las dos horas, frío en las extremidades; a las 3 horas, presión 135 mm. Hg. y 95 pulsaciones, dolor local en el punto de inyección; marcada diuresis.

Parisot (11) en sujetos normales, e inyectando 3 $c^3$ de extracto compuesto por partes iguales de extracto glandular y solución fisiológica o haciendo ingerir dosis de 0.50-1-2 g., obtuvo constantemente una elevación de la presión sanguínea, con enrarecimiento

(1) Mattirolo y Gamma, *Sobre la acción cardiovascular del extracto hipofisiario*, «Pathologica», 1914, 129.

(2) Herring P. T., *Origen del material activo del lóbulo posterior del cuerpo pituitario*, «Quarterly Journal of Exper. Physiol.», 1914, VIII, 245.—*La actividad fisiológica de la parte intermedia y parte nerviosa de la hipófisis de buey cuantitativamente comparada*, Ibid., 1914, VIII, 267.

(3) Fraenkel, *Fenómenos vasomotores cefálicos por acción de los extractos de glándulas de secreción interna*, «Mediz. Klinik.», 1915, N.º 25, 1011.

(4) Watanabe W. A. y Crawford A. C., *¿Contiene la glándula pituitaria epinefrina o una substancia semejante?*, «Journ. of Pharmacol. and exper. Ther.», 1916, VIII, 75.

(5) Hamilton y Rowe, *Pituitary Standardization*, «Jour Lab. Clin. Med.», (St. Louis), 1916, II, 120, in «Endocrinology», I, N.º 4, 500.

(6) Schmidt y May, *Sobre la posible derivación del principio activo de la hipófisis del Tethelin producido por el lóbulo anterior*, «Journ. Lab. and blin. Med.», (St. Louis) 1917, II, 708, in «Endocrinology», I, N.º 4.

(7) Berfeld, Wheelon y Lovellett, *Influencia de los extractos de glándulas hipertensoras sobre la excitabilidad vasomotriz*, «Americ. Journ. of Physiol.», Abril 1916, id. por ref.

(8) Bainbridge F. A. y Trevan F. W., *Algunas acciones de la adrenalina sobre el hígado*, «Journal of Physiology» 1917, LI, N.º 6, 460.

(9) Mairet y Bosc, *Investigaciones sobre los efectos de la glándula pituitaria aplicada a los animales, al hombre sano y a los epilépticos*, «Archives de Physiologie Normale et Pathologique», 1896, 603-613.

(10) Golla F., *Los usos médicos de la substancia presora del cuerpo pituitario*, «The Lancet», 1902.

(11) Parisot J., *Presión arterial y glándulas de secreción interna*, 1908, Baillière ed., París.

del pulso, diuresis más abundante, sin modificación de la excreción cuantitativa urinaria. Hubo diferencias de efecto, según los individuos; la acción de los extractos hipofisiarios era algo inferior a la de los extractos suprarrenales, pero le sigue inmediatamente por su poder.

Delille (1), en colaboración con Renón, ha experimentado mucho en hombres sanos y enfermos, desde 1906. Sujetos adultos y normales ingerían extracto seco total de hipófisis (0.10 g. a 0.50 g. diarios), o extracto seco de lóbulo posterior (0.10 g. a 0.40 g.), o extracto seco de lóbulo anterior. El extracto preparado como indican Hallion y Carrión, equivale así: 0.80 g. de extracto seco total = una glándula fresca de buey; 0.67 g. de extracto seco de lóbulo anterior = un lóbulo anterior fresco; 0.13 g. de extracto seco de lóbulo posterior = un lóbulo posterior fresco.

No se observó ningún síntoma anormal. Con extracto total elevóse la presión (2 a 4 $c^3$, Potain), con enrarecimiento del pulso y aumento de la diuresis, el apetito solía aumentar, y por ende el consumo de alimentos, el N y los fosfatos urinarios. Hubo acostumbramiento a los 4 o 5 días y necesidad de elevar las dosis. El extracto de lóbulo posterior era más activo.

Idénticas comprobaciones ha hecho Azam (2).

Claude y Baudoin (3) emplearon un extracto de hipófisis de buey (Choay). Secada la glándula en frío y delipoidizada con cloroformo, poníase el residuo en contacto con 10 veces su peso de solución fisiológica, centrifugando luego para separar el líquido. Inyectaron subcutáneamente 2 $c^3$ = 0.10 g. de extracto seco = 0.45 g. de glándula fresca (de los experimentos en animales se habló anteriormente). La inyección era dolorosa. En general, con 5 $c^3$ la presión subía 2-3 c. Hg., había palidez, malestar, náuseas. Había muchas variaciones de acción dependientes del estado funcional glandular del sujeto. Con extracto total y con su precipitado alcohólico, hubo contracciones intestinales y diuresis.

Claude y Porak (4) han empleado un extracto de lóbulo posterior solo, preparado según Claude y Baudoin, en dosis de 1 a 2 $c^3$, equivalentes a 6 y 12 centígramos de extracto fresco. De 50 observaciones que han hecho sobre 30 enfermos deducen: Acción sobre la tensión, máxima (con Pachon). La tensión máxima baja 3 a 5 c. de mercurio, efecto que es constante y al que no precede ninguna hipertensión.

Acción sobre la tensión mínima: Queda invariable, a veces baja 1 c. Hg. rara vez más. Acción sobre la tensión diferencial, varía como la máxima, baja de 2 a 4 c. Hg.; disminuye la amplitud de oscilación de la aguja del Pachon.

La tensión máxima, la diferencial y las oscilaciones comienzan a disminuir 5 a 10 minutos después de la inyección, y este efecto llega a su mayor grado a los 25-35 minutos, persistiendo así media hora. La curva asciende luego, y a las 2 o 3 horas puede encontrarse una faz reaccional.

La acción sobre la frecuencia del pulso es menos constante; sin embargo, hay ligera disminución del número de latidos. En el Bassedow, esta disminución es mayor (posteriormente han insistido en ello Claude y luego Porak (5) en su tesis).

Continuando las investigaciones precedentes, Claude, Porak y Routier (6), con inyecciones intramusculares o venosas, han observado:

Frecuencia del pulso radial: Dos fases consecutivas de taquicardia y bradicardia. La taquicardia comienza a los 15 segundos, llega a 100 o 150 pulsaciones a los 30 a 50 segundos; su duración no excede de 65 segundos. Sigue luego la fase de bradicardia, que es constante, sólo una vez la disminución de latidos alcanzó a ser de 40 a 44 pulsaciones; este período no pasa de 1 1|2 minuto.

Acción sobre el ritmo cardíaco: arritmia sinusal leve, extrasístoles auriculares o ventriculares.

Acción sobre la amplitud: tiende a disminuir.

Pulso venoso: las ondas yugulares se acentúan si el pulso era pequeño, sino permanecen iguales.

Claude y Porak (7) han vuelto a publicar análogos resultados, insistiendo sobre todo acerca de la eficacia de sus extractos en la hemóptisis.

(1) Delille A., *La hipófisis y la medicación hipofisiaria*, Tesis de París, 1909.
(2) Azam J., *Síndrome de insuficiencia hipofisiaria en el curso de las enfermedades infecciosas*, «Tesis, de París, 1907».
(3) Claude H. y Baudoin A., *Efectos de algunos extractos hipofisiarios*, «C. R. Académie des Sciences», 1911, 26 Diciembre, 1513.
(4) Claude H. y Porak R., *Sobre la acción cardiovascular de ciertos extractos de hipófisis*, «C. R. Société de Biologie», 1913, LXIV, 206.
(5) Porak, *La prueba de la hipófisis en las enfermedades de las glándulas de secreción interna*, «Tesis de París», 1914-15.
(6) Claude H., Porak R. y Routier D., *Acción cardiovascular de ciertos extractos hipofisiarios*, «C. R. Société de Biologie», 15 Febrero 1913, LXXIV, 360.
(7) Claude H. y Porak R., *Sobre la acción hipotensora de algunos extractos hipofisiarios*, «La Presse Médicale», 10 Enero 1914, N.° 3, p. 25.

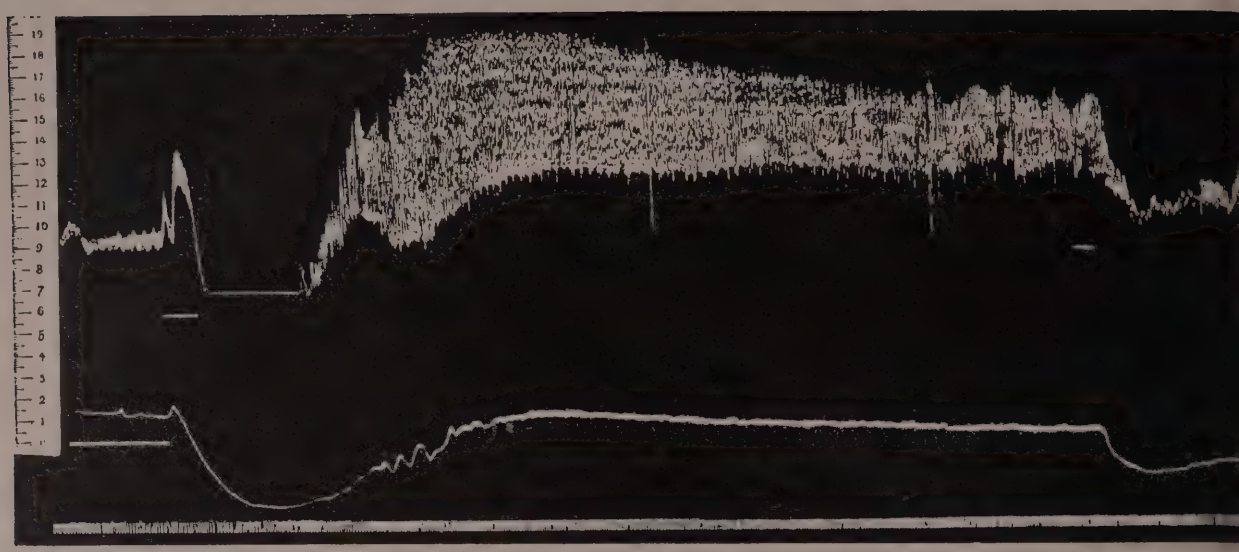


Fig. 24 — Línea superior: presión carotídea; línea inferior: pletismograma del riñón; perro de 7 kgr., cloralosado, 1.ª línea blanca: inyección de 10 c.³ de macerado fresco de lóbulo posterior de hipófisis de ternero 1,5 g. % en solución salina fisiológica; 2.ª línea blanca: inyección de 6 c.³ del mismo macerado. — Tiempo en segundos. — Duración total 18 minutos.

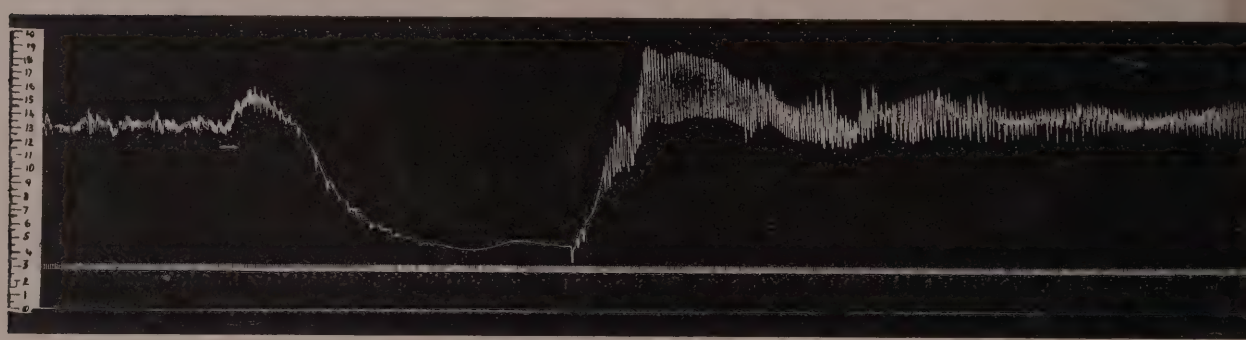


Fig. 25 — Presión carotídea; perro de 7 kgr., cloralosado; inyección de 10 c.³ de macerado de lóbulo posterior de hipófisis de novillo, en solución salina fisiológica, 0,177 g. = 2/5 de lóbulo. — Tiempo en segundos.

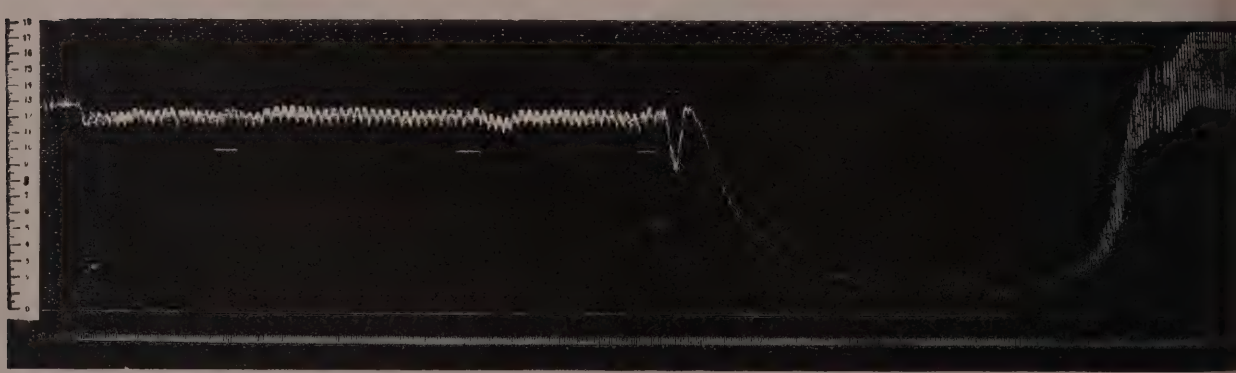


Fig. 26 — Presión carotídea; perro de 7 kgr. cloralosado. 1.ª línea blanca: inyección de 5 c.³ de macerado de lóbulo anterior de hipófisis de buey, en solución salina fisiológica = 0,162 g. = 1/12 de lóbulo; 2.ª línea blanca: inyección de 10 c.³ del mismo macerado = 0,325 g. = 1/6 de lóbulo; 3.ª línea blanca: inyección de macerado de lóbulo posterior = 0.088, g. = 1/4 de lóbulo. — Tiempo en segundos.

Musser (1) experimentó en 18 sujetos, administrándoles por boca tabletas (cada una equivale a 0.26 g. de glándula fresca y a 0.065 g. de glándula seca). Daba dosis de 2 tabletas, que elevaba luego a 4 diarias. En 17 sujetos hubo aumento de la presión sistólica, que se elevaba a más de 28 mm. Hg.; habitualmente subía la presión diastólica. Las modificaciones de frecuencia no eran iguales en todos los sujetos, disminuyó, en general, pero en 2 casos aumentó. La diuresis fué comprobada en 6 casos, en algunos no se determinó la cantidad de orina, no hubo glucosuria. En 7 casos hubo diarrea, las deposiciones se hicieron diarias en todos y eso que 4 sujetos eran estreñidos habituales. Los experimentos duraron desde una semana hasta 10 meses.

Behrenroth (2) ha observado que la inyección venosa o intramuscular de hipofisina no produce en el hombre ninguna modificación constante de la presión. Hay palidez y alteración del bienestar general.

Beco (3) ha inyectado por vía venosa, a sujetos enfermos, Pituitrina diluída al 1|4 ó 1|10. Ha observado una sensación de desfallecimiento, opresión, constricción torácica, palidez, dilatación pupilar, cianosis y enfriamiento de las extremidades. La presión arterial fué estudiada con el esfigmomanómetro de Pachon. La frecuencia del pulso ha disminuído ligera y pasajeramente 11 veces. La presión máxima ascendió 6 veces 0,5 a 1 c. Hg.; en un caso bajó. La presión mínima ha subido ligeramente 1 vez y ha bajado 2 veces, con ascenso simultáneo de la presión máxima.

Entre los autores que mencionaron incidentalmente las modificaciones observadas después de la inyección terapéutica de los extractos de hipófisis, indicaremos a Jaeger (4), que observó elevación de presión y disminución del número de pulsaciones; Schaefer (5), que anotó disminución de latidos en 13 casos sobre 20; a Siguret y Vayssieres (6), que observaron elevación de presión 3 veces sobre 8; a Van der Velde, que no comprobó elevación de la presión ni aumento del número de pulsaciones; a Balard (7), que en 8 parturientas inyectadas (4 con Pituitrina y 4 con Hipofisina) no obtuvo modificaciones sensibles de la presión arterial; a Hewlett, (8), etc.

No he podido consultar los trabajos de Schickele (9), y de Boruttau y Niculescu (10).

Schmidt (b), con inyecciones intramusculares, no ha observado ningún efecto o una débil elevación de presión, de ningún modo comparable a la que se observa en los animales. Usualmente había una elevación más o menos sostenida de la presión diastólica con pulso pequeño. Por boca no observó ningún efecto.

Según Hewlett (11) la nitroglicerina y el extracto pituitario alteran el volumen del pulso braquial en el hombre, la nitroglicerina lo hace más amplio y más agudo, el extracto pituitario produce un efecto opuesto.

## Investigaciones personales

*Experimentos en animales*

Hemos estudiado detenidamente la acción de los distintos solutos hipofisiarios sobre la circulación, habiendo recogido algunos centenares de gráficos de presión arterial con manómetro inscriptor de mercurio. Además, hemos hecho cardiografía *in situ* y estudios sobre el corazón aislado, de los que hablaremos en un capítulo siguiente. Cada una de las experiencias que citaré luego, salvo aviso en contrario, ha sido repetida varias veces.

*Vía de administración.*—Las inyecciones fueron hechas generalmente por vía venosa, sobre todo en perros y en conejos, (pero se han hecho algunos experimentos en cobayo, gato, caballo, pato), por la safena en el perro, por la yugular o marginal en el conejo. Los resultados fueron idénticos en animales despiertos o anestesiados con solución de

(1) Musser J. H., *Efectos de la administración continuada de extractos de glándula pituitaria*, «American Journal of the Medical Sciences», 1913, p. 208.

(2) Behrenroth, *Sobre la influencia de los extractos de hipófisis sobre la presión sanguínea del hombre, con observaciones sobre pruebas de inyección en animales en crecimiento*, «Deutsche Archiv. f. Klin. Mediz.», 1914, cxiii, fsc. 3-4.

(3) Beco L., *Investigaciones clínicas sobre la acción cardioclónica y diurética de la pituitrina*, «Académie royale de Médecine de Belgique», 29 de Noviembre 1913, in «Presse Méd.», 1914, N.º 1, 11.

(4) Jaeger, «München. Med. Woch.», 1912, N.º 6.

(5) Schaefer, «München. Med. Woch.», 1912, N.º 59.

(6) Siguret y Vayssieres, *Contribución al estudio histológico de la hipófisis durante el embarazo*, in «Tesis de Siguret», París 1912.

(7) Balard, *Investigaciones oscilométricas sobre la acción cardiovascular de algunos extractos hipofisiarios*. «C. R. Soc. de Biol.», 1914, «Reunion Biol. de Bordeaux», Julio 7, 1914.

(8) Hewlett, *Efecto del extracto pituitario sobre la forma del pulso de los febricientes*, «Proceed. of the Soc. for. exper. biol. and med.», 1914.

(9) Schickele, *La ascendencia de la substancia hipertensora de la hipófisis*, «Zeitschr f. die ges. Exp. Med.», 1913; i. 545, cit. in «Zentralbl. f. Gynäkol.», 1913, xlvii, 1736.

(10) Boruttau y Niculescu, *Relaciones entre la acción fisiológica del extracto hipofisiario, la Adrenalina Betaimidazoletilamina*, «Zeitschr. f. Experim. Pathol. u. Therap.», 1914, i, 15.

(11) Hewlett A. W., *Onda del pulso de la arteria braquial V.—La influencia de ciertas drogas*, «Arch. Int. Med.», 1917, xx, 1-9, in «Physiol. Abstracts», 1917; ii, 7, 496.

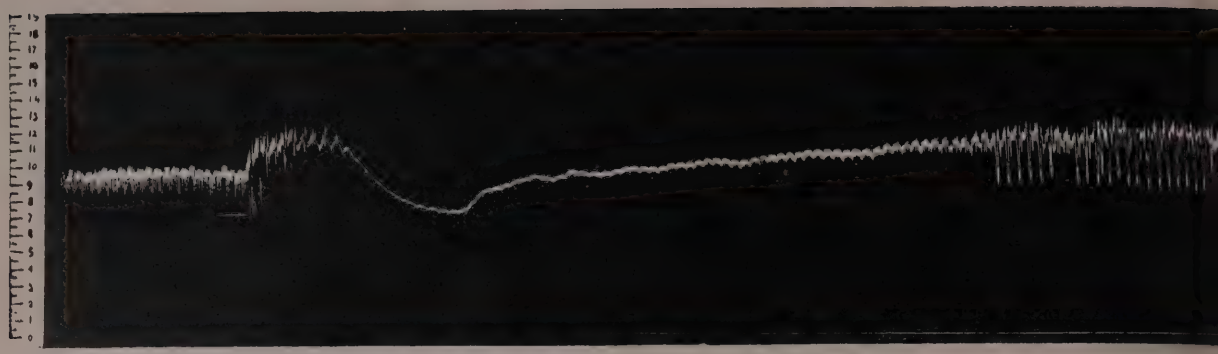


Fig. 27 — Presión carotídea; perro de 10 kgr.; línea blanca: inyección de 10 c.³ de decocción, durante veinte minutos, de 8 pófisis de carnero = 1.90 g. % en agua. — Tiempo en segundos.

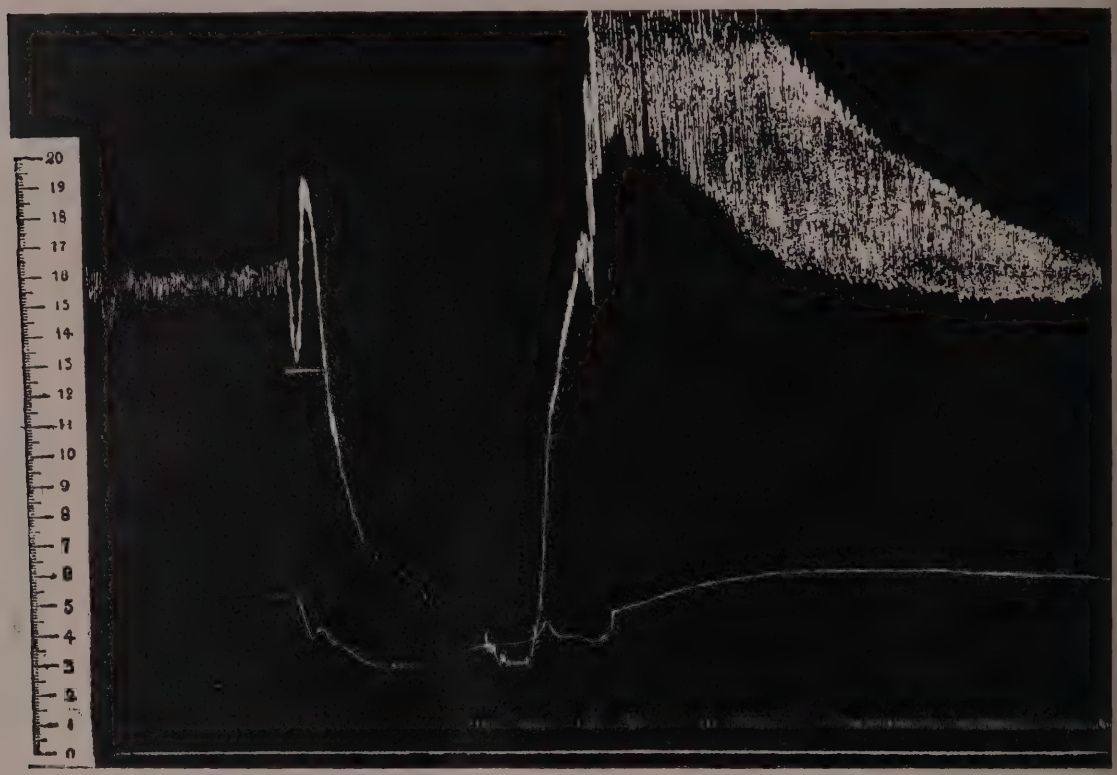


Fig. 28 — Línea superior: presión carotídea; línea inferior: oncograma renal; perro de 11 kgr., cloralosado; línea blanca: inyección de 10 c.³ de macerado fresco de lóbulo posterior de hipófisis de buey al 1,5 g. % — Tiempo en segundos. — Tiempo total 11 minutos; este gráfico es típico.

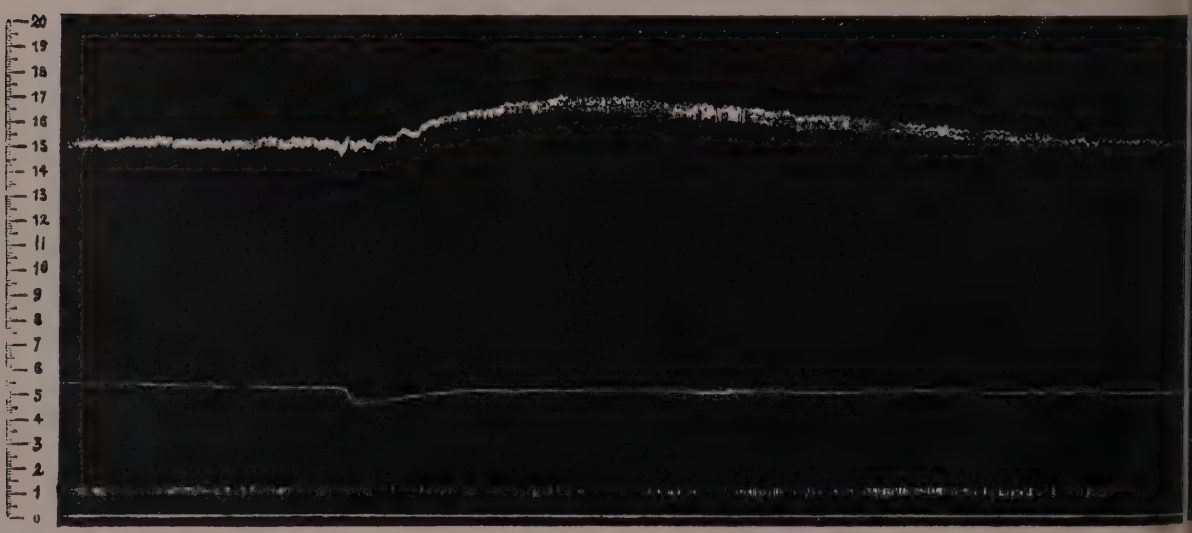


Fig. 29 — Continuación del gráfico anterior; línea blanca: reinyección de 10 c.³ del mismo macerado. — Tiempo total 16 min

cloral-morfina de Richet o con cloralosa, anestésico éste que empleamos en la mayor parte de los experimentos. Unicamente se observa la intensidad menor y la discontinuidad de las convulsiones en los animales cloralosados, cuando se inyectan dosis subtóxicas o tóxicas y también una tendencia mayor a la apnea y respiración periódica que, como se sabe, produce también la cloralosa sola.

Por vía subcutánea, los efectos son ínfimos y se producen lentamente. En las condiciones habituales de técnica, es inactiva la administración gástrica, lo cual no significa que no pueda ser aprovechada terapéuticamente, pues tiene efectos reales, pero son tan lentos en manifestarse que escapan al método gráfico.

La presión arterial fué tomada en la carótida del conejo, en la carótida o crural del perro, con el manómetro inscriptor a mercurio de Fr. Franck. Los pletismogramas con pletismógrafos a trasmisión aérea. Los cardiogramas con el cardiógrafo de Laulanie o con una aguja pinchada en el corazón, a través de la pared torácica, y que tiraba por un hilo del extremo de la palanca de un tambor de Marey receptor. También empleamos el método de suspensión y la cardiopletismografía con tórax abierto. Los neumogramas fueron recogidos con tambores conjugados de Marey. Se inscribía el tiempo en segundos.

*Extractos.*—Una circunstancia que añade especial valor a mis experimentos es que he preparado siempre yo mismo los extractos con glándulas frescas, en seguida o a las pocas horas de la matanza. *Quien desee efectuar estudios fisiológicos con extractos de órganos debe prepararlos por sí mismo.* Si esto se hubiera tenido como precepto, no se hubieran publicado muchos resultados erróneos o se hubieran comprendido las contradicciones. He probado la acción de la Pituitrina Parke Davis, Pituglandol Roche, extracto infundibular de Burroughs Wellcome, Hypophysin de Lucius Meister y Brüning y he comprobado su actividad, aunque siempre un poco menor que la de los extractos frescos. Es frecuente con algunos productos que haya ampollas y cajas de acción más débil, y así me han resultado apenas activas las 3 únicas muestras de Hypophysin de Lucius Meister y Brüning que examiné, de 3 remesas distintas.

Pueden obtenerse extractos activos con las hipófisis de casi todos los vertebrados. Véase para más detalles el capítulo Fisiología Comparada, etc.

Es oportuno explicar las contradicciones que se observan en los trabajos que hemos citado hasta ahora. En los extractos de la glándula hay varias substancias capaces de modificar la presión en diferente sentido, siendo algunas antagonistas; según el método de preparación, predominan unas u otras. Cuando los extractos se alteran, se modifican nuevamente sus propiedades.

Si se emplean glándulas secadas a 37° o a 50°, se obtienen frecuentemente extractos hipertensores desde el principio (fig. 22). Lavando la glándula fresca con alcohol absoluto, es común obtener extractos hipertensores. Los autores ingleses han obtenido hipertensión sin depresión inicial, porque emplearon extractos de polvo seco o de glándula fresca lavada con alcohol.

Pero si se emplean glándulas frescas, los solventes acuosos dan extractos que producen primero hipotensión y luego hipertensión con refuerzo cardíaco y bradicardia.

Son activos los macerados o cocimientos a 100° (a 120° hay mucha alteración) en agua o solución salina o de Ringer o en glicerina, de la glándula entera o del lóbulo posterior, que es la parte activa. He comprobado, a raíz de los estudios recientes de Ancel y Bouin, que los extractos hechos con alcohol metílico puro o ácido eran activos, predominando, en general, las propiedades hipertensoras. Los extractos etéreos, clorofórmicos, alcohólicos (alcohol absoluto) son inactivos, salvo un débil poder depresor del alcohólico, el cual excepcionalmente es hipertensor. Los alcoholes a 50°-70° suministran extractos activos, pero con fuerte acción hipotensora inicial y con menos poder hipertensor que los acuosos. Con alcohol ácido suelen obtenerse extractos más activos.

Los macerados acuosos pierden su actividad, aún preparándolos y conservándolos asépticamente, más pronto los acuosos que los glicéricos. La acidez N|200 a N|10 facilita la conservación. Es clásico repetir que los extractos hechos en caliente son activos y resisten a la ebullición prolongada, pero es necesario saber que esta resistencia es relativa y que convendrá hacer esterilizaciones cortas y discontinuas por el calor; de este modo, la atenuación será poca. A 120° la alteración es mucho más rápida. Adams ha verificado que en solución ácida la ebullición es menos nociva, lo que confirmo.

La propiedad de elevar la tensión, de reforzar los latidos disminuyendo su frecuencia, de influenciar las fibras musculares lisas, etc., pertenece exclusivamente al lóbulo posterior y esto induce a preparar los solutos o extractos cardiovasculares únicamente con ese lóbulo aislado. De las propiedades de los diversos segmentos del lóbulo posterior nos hemos ocupado en el capítulo III.

Es de desear que en los experimentos fisiológicos o aplicaciones terapéuticas en que se busca una acción que pertenece exclusivamente a los extractos del lóbulo posterior, éstos se preparen únicamente con este lóbulo y no con la glándula entera, pues el lóbulo anterior es inactivo y hasta debilita algo la acción buscada. Por la simplicidad de preparación y por su conservación mejor, deben preferirse los cocimientos de lóbulo

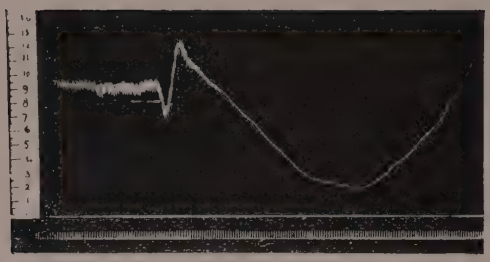


Fig. 30 — Presión carotídea; perro de 6750 gr. cloralosado; inyección intravenosa de 10 c.³ de macerado fresco de lóbulo posterior de hipófisis de buey, = 0.071 g. = 1/5 de lóbulo en solución salina fisiológica. — Tiempo en segundos.

Fig. 31 — Continuación del gráfico anterior después de un corto período de grandes oscilaciones.

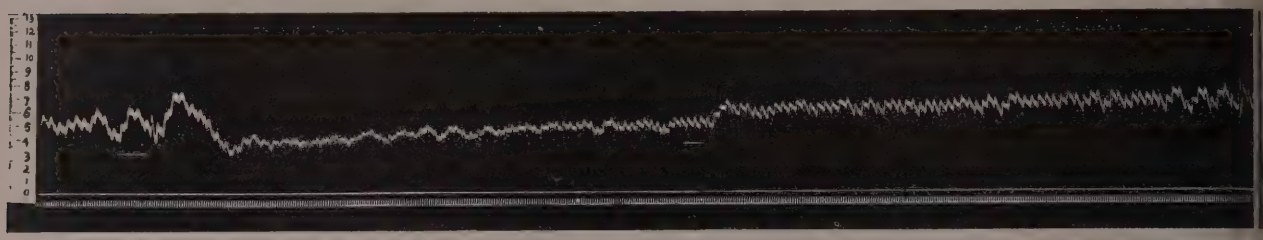


Fig. 32 — Presión carotídea; perro de 13 kgr., cloralosado; 1.ª línea blanca: inyección de 10 c.³ de macerado, durante 24 horas, de 5 lóbulos anteriores de hipófisis de carnero, en 25 c.³ de agua; 2.ª línea blanca: inyección de 5 c.³ de macerado durante 24 horas, de 3 lóbulos posteriores de hipófisis, en 15 c.³ de agua (en heladera). — Tiempo en segundos.

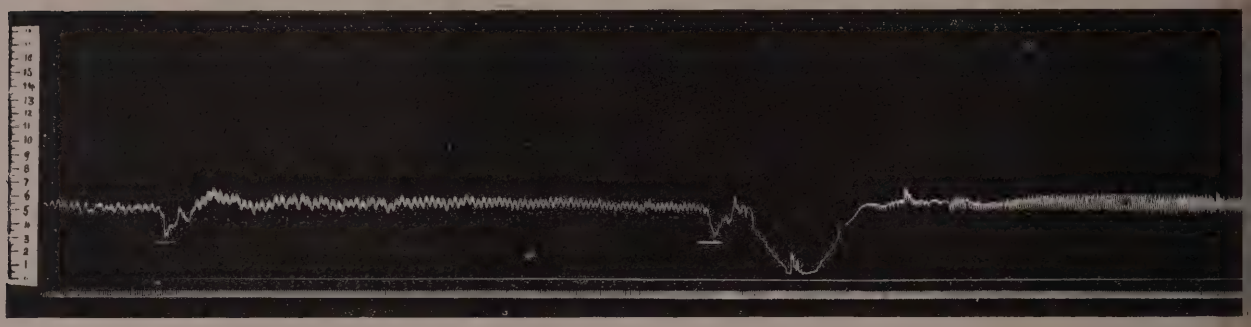


Fig. 33 — Presión carotídea; conejo de 2000 gr., cloralosado; 1.ª línea blanca: inyección de 8 c.³ de macerado acuoso de lóbulo anterior de hipófisis de carnero = 0,254 g. = 2/3 de lóbulo; 2.ª línea blanca: inyección de 5 c.³ de macerado acuoso de lóbulo posterior = 0.009 g. = 1/3 de lóbulo. — Tiempo en segundos.

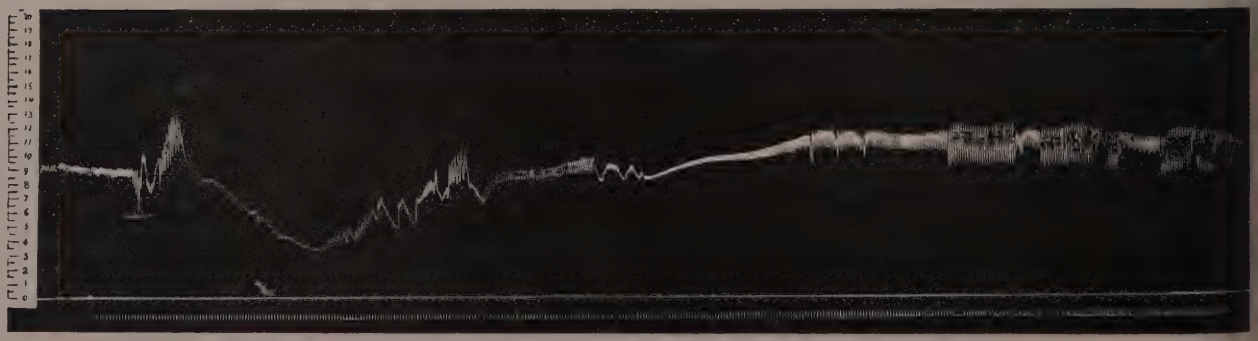


Fig. 34 — Presión carotídea; conejo 2570 gr., línea blanca: inyección de 5 c.³ de decocto de lóbulo posterior de hipófisis de novillo, al 1 %, a 100° durante 10 minutos. — Tiempo en segundos.

posterior al 10-20-30 o|o, siendo mejor prepararlos con agua acidulada con 2 o 3 gotas de ácido acético o|o, o directamente con solución ClH N|150. El líquido resulta así claro. Si se preparan cocimientos en agua o solución salada no aciduladas, suelen resultar turbios, y es a veces difícil clarificarlos con ácido acético en caliente; el precipitado albuminoso que se forma entonces, arrastra una cantidad escasa de principios activos.

Los macerados de lóbulo anterior, y en menor grado los cocimientos, tienen una acción hipotensora y deprimen al corazón. Esta acción es algo inconstante, generalmente débil y poco típica, salvo que se empleen dosis fuertes. La substancia coloide es completamente inactiva (ver Composición Química).

*Efectos obtenidos.*—Otro hecho capital, es que se producen efectos distintos con variar la dosis. Esto, unido a la disminución de la actividad de los extractos, que se acentúa al conservarlos, explica también, en parte, las discrepancias que sobre los caracteres de las curvas de presión, respiración, etc., se leen en algunos trabajos.

Consideremos primero el efecto de la inyección de una dosis alta al perro. Después de un descenso, pequeño e inconstante y de un corto ascenso más constante, la presión arterial desciende a 2, 3 o 4 cm. de mercurio, percibiéndose apenas o nada las oscilaciones cardíacas.

En el conejo, el descenso coincide con fuertes convulsiones que faltan muy pocas veces; mas rara vez se producen en el perro y son de poca intensidad y dependen posiblemente de la excitación de los centros nerviosos por la brusca anemia y por asfixia (broncoespasmo). A poco de descender la presión, y probablemente obedeciendo a la misma causa, también se producen algunas respiraciones intensas, a menudo irregulares, que poco a poco disminuyen en intensidad y finalmente cesan. Este período se acompaña a veces de dilatación pupilar y de aspecto de muerte aparente y dura a veces más de dos minutos y medio; generalmente se producen entonces una o más inspiraciones profundas, aunque no es absolutamente constante, y la presión comienza a subir rápidamente, por una serie de pulsaciones cardíacas que van reforzándose en escalera hasta alcanzar enormes oscilaciones, hasta de 5 y 10 c. Hg. de alto; la presión constante está de 2 a 5 c. Hg. por encima de la cifra normal anterior a la inyección.

Las pulsaciones arteriales alcanzan una intensidad extraordinaria. Pocos segundos después se restablece la respiración, que suele ser profunda y a veces es periódica.

Aparece entonces el período de las grandes oscilaciones cardíacas, que persisten desde medio hasta ocho y diez minutos, las que, después de alcanzar su máximum prontamente, van decreciendo lenta y paulatinamente. Es frecuente entonces, y más en el conejo, que se interrumpan por grupos de pulsaciones normales o aceleradas o que, aunque reforzadas, tienen menos amplitud. Estas grandes oscilaciones coinciden con una gran rarefacción de las pulsaciones.

El conjunto de la curva hipofisiaria con el fuerte descenso inicial y el ascenso rápido por fuertes pulsaciones reforzadas, recuerda con extraordinaria semejanza al trazado de excitación del neumogástrico.

Se ven algunas veces grandes descensos de la presión, debido a algunas intermitencias cardíacas (extrasístoles), compensadas generalmente por una o dos grandes pulsaciones ulteriores; a veces coinciden con bi o trigeminación del pulso, que, de vez en cuando tiende a aparecer en los gráficos, como ha visto Cyon.

Es muy frecuente que, al terminar este período, aparezcan grandes oscilaciones de la curva, con o sin refuerzo de las oscilaciones cardíacas en el punto más alto, las que, de acuerdo con Cyon, Salvioli y Carraro, etc., considero dependientes de las variaciones u oscilaciones de tono vasomotor. Estas ondulaciones coinciden casi siempre con ritmo respiratorio periódico, lo que indica su origen nervioso central y dependen entonces también de la alteración respiratoria que influencia a la presión.

La coincidencia frecuente del máximum de amplitud de las elevaciones cardíacas, con la mayor altura de la curva, da la impresión de grupos de pulsaciones cardíacas reforzadas.

A veces, al finalizar, existe un período de grandes depresiones bruscas de la presión, cuyo origen es cardíaco o respiratorio, según los casos; en el primero coinciden muy a menudo con las pausas cardíacas intercaladas entre la bi o trigeminación del pulso. Es decir, que se deben a los reposos compensadores postextrasistólicos.

La bradicardia y la aparición de series de pulsaciones reforzadas se acompaña de una exageración del sístole cardíaco. Por fin, la presión desciende al cabo de un tiempo variable, desde 5 hasta 20 minutos, y, sobre todo cuando la dosis ha sido fuerte, concluye por quedar debajo del nivel normal anterior a la inyección.

Las dosis medianas producen fenómenos análogos, aunque menos acentuados; la disminución primera de latidos es menor, las pulsaciones aumentan de altura y disminuyen en número, pero sin alcanzar generalmente el carácter de grandes pulsaciones reforzadas. Con dosis débiles, la depresión es mínima, la elevación ulterior de presión poco duradera.

Fig. 35 — Presión carotídea; conejo macho, 1850 gr.; línea blanca: inyección de 2 c.³ de decocto al 1 % de parte infundibular o nerviosa del lóbulo posterior de hipófisis de buey (que resultó microscópicamente privada de la parte intermedia). — Tiempo en segundos.

Fig. 36 — Presión arterial; coneja 2200 g., 1.ª y 2.ª blancas: inyección de 5 c.³ de macerado de lóbulo anterior de hipófisis de carnero (conteniendo 0.186 g. = 2/5 de lóbulo) en solución salina fisiológica; 3.ª línea blanca: inyección de 5 c.³ de macerado de lóbulo posterior de hipófisis (conteniendo 0.018 g. = 2/5 de lóbulo en solución salina fisiológica) — Tiempo en segundos.

Fig. 37 — Presión carotídea; conejo de 1970 gr., las líneas blancas indican: 1.ª inyección de 2 c³, 2.ª de 3 c³, 5.ª de 10 c.³ de macerado de lóbulo posterior de hipófisis de carnero (conteniendo 0.035 g. de lóbulo en cada 10 c.³) en solución salina fisiológica; 3ª. inyección de 5 c.³ de macerado de glándula entera = 0.325 g.; 4.ª inyección de 5 c.³ de macerado de lóbulo anterior = 0.33 g. — Tiempo en segundos.

Fig. 38 — Presión carotídea; conejo de 2000 gr., 1.ª línea blanca: inyección de macerado de lóbulo posterior de hipófisis de buey en agua, al 2 %; 2.ª y 3.ª líneas blancas: inyección de 7 c.³ del mismo soluto. — Tiempo en segundos. — Este trazado es atípico.

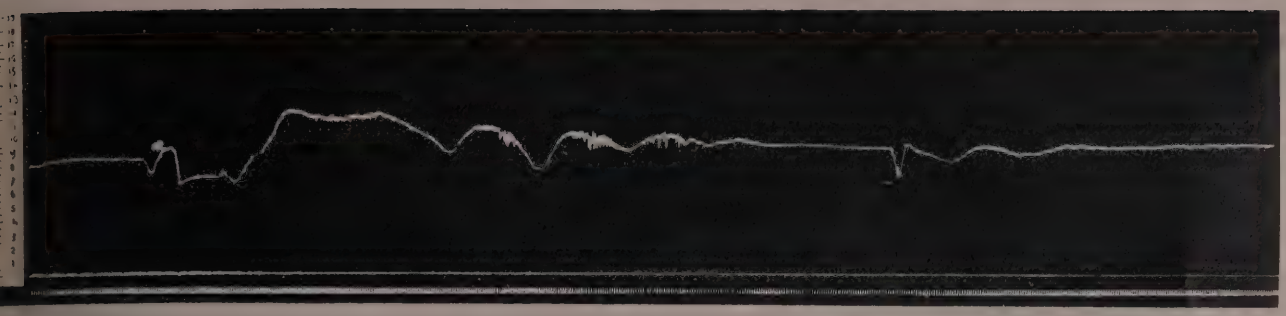


Fig. 39 — Presión carotídea; conejo 2150 gr.. cloralosado; 1.ª línea blanca: inyección de 5 c.³ de macerado, en solución salina fisiológica, de lóbulo posterior de la hipófisis de buey = 0,183 g. = 2/5 de lóbulo; 2.ª línea blanca: se repite la misma inyección. — Tiempo en segundos.

Fig. 40 — Presión carotídea; conejo de 2570 gr.; 1.ª línea blanca: inyección de 5 c.³ de macerado de lóbulo posterior de hipófisis de buey, al 1 %; línea blanca vertical: se cortan ambos vagos. — Tiempo en segundos.

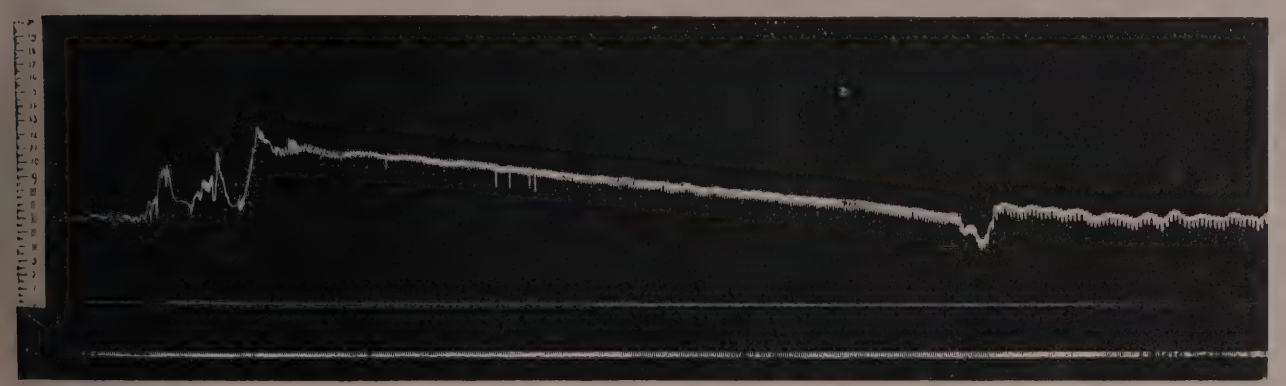


Fig. 41 — Presión carotídea; conejo de 2350 g., con vagotomía doble previa; 1.ª línea blanca: inyección de 6 c.³ de decocto, a 100°, de lóbulo posterior de novillo, al 1 %; 2.ª línea blanca: inyección de 8 c.³ del mismo soluto, (durante el descenso primero de la presión se produjeron convulsiones muy fuertes). — Tiempo en segundos.

Fig. 42 — Presión carotídea; conejo de 1400 gr., inyectado 12 minutos antes con 0 gr., 0125 mgr. de sulfato de atropina: vagos inexcitables; línea blanca: inyección de 8 c.³ de decocto al 2 % de lóbulo posterior de hipófisis de novillo. — (Período de depresión enmascarado por fuertes convulsiones). — Tiempo en segundos.

Si durante la elevación de presión o poco después de concluir, se hace una inyección de igual o aún mayor cantidad de soluto hipofisiario, se observa que esta nueva inyección es mucho menos eficaz que la primera. Hay, sin embargo, que hacer un distingo importante, que ya establecieron juiciosamente Salvioli y Carraro y otros. Cuando la primera inyección fué en dosis grandes y se produce una mayor elevación de la presión sanguínea, que no dura, sin embargo, más o por lo menos mucho más, que la que se consigue con dosis medianas, entonces, en el primer caso, la segunda inyección es muy poco o nada activa y es necesario esperar largo rato para que recobre su efecto. Esto depende probablemente del agotamiento de la excitabilidad cardíaca y de la de la musculatura vasal. Cuando la dosis es menor, resultan menores el efecto presor y el refuerzo cardíaco, pero es posible mantenerlo y reproducirlo con inyecciones ulteriores, aunque con atenuación progresiva en las reinyecciones. Puédese con dosis pequeñas, poco espaciadas y cada vez mayores, obtener una cierta inmunidad sin que la curva se haya modificado, y así resultar inactiva una dosis fuerte (fenómeno de taquifilaxia). Se sabe que, por el contrario, con la adrenalina cada reinyección en igual dosis repite el efecto de la primera inyección. Volviendo a inyectar extracto hipofisiario al día siguiente o en los consecutivos, el animal no presenta inmunidad aparente, a estar a lo que he comprobado. Puede obtenerse una menor sensibilidad, sobre todo en lo que respecta a la hipotensión inicial, con inyección previa de otros extractos de órganos (taquifilaxia no específica).

Cuanto menor era la presión inicial, tanto mayor es la hipertensión producida por el extracto de hipófisis.

La inyección venosa de soluto hipofisiario activo, en dosis altas, produce primero achicamiento de las contracciones cardíacas, aunque sin llegar, en general, al paro absoluto, como hacen creer algunos gráficos de la presión, pues por la inercia del mercurio no se logra inscribirlas. Empieza luego a aumentar la intensidad de los latidos al subir la presión arterial, con predominio de la duración del sístole sobre el diástole y con bradicardia muy pronunciada.

Con extractos hipertensores se observa amenudo el fenómeno señalado por Oliver y Schafer, es decir, que una primera dosis produce hipertensión y una reinyección provoca un descenso sin elevación ulterior. Esto no es constante y puede haber un segundo ascenso menor o una caída seguida de elevación.

*Acción de la inervación cardíaca.*—Vamos a abordar uno de los temas más controvertidos, nos referimos a la influencia de la inervación cardíaca sobre los efectos de los solutos hipofisiarios, y como nuestros resultados son claros y corroborados por repetidas experiencias, creemos innecesario recapitular el debate sobre este tópico.

El corte de ambos vagos no impide constantemente los efectos cardiovasculares de la hipófisis; se reproducen las pulsaciones reforzadas y la bradicardia concomitante, lo que excluye terminantemente la idea de que esos efectos resulten de una excitación directa de los centros bulbares del vago. Se puede obtener también la hipotensión inicial. Estas comprobaciones pueden hacerse tanto en el perro como en el conejo: pero, hecho importante y que explica los resultados contrarios de Livon, Thaon, Beco y Plumier, etc., se necesita una dosis mayor de soluto y aun así el efecto es menos duradero. Esta comprobación la tengo corroborada por numerosas experiencias positivas en perro y en conejo. A veces hay achicamiento inicial de la altura de las contracciones, pero falta la bradicardia en todo momento. Con dosis menores y en algunos casos con dosis fuertes no se produce bradicardia ni refuerzo; en otros casos hay ligero refuerzo de los latidos sin bradicardia.

Un efecto constante y que se observa, haya o no hipotensión inicial o bradicardia y pulsaciones reforzadas, es la elevación enorme de presión que produce el extracto de hipófisis en los animales vagotomizados, que alcanza a 4-6 cm. Hg. La presión variable, sobre todo durante las pulsaciones reforzadas, llega hasta 10 y 15 cm. de mercurio, y en un caso un perro comenzó a desangrarse por el manómetro, al través de 27 cm. de mercurio.

La sección de ambos vagos durante el período de pulsaciones reforzadas, no las detiene; pero, con frecuencia, aunque no siempre, se ve que disminuyen en altura, dejan de ser continuas y se agrupan en series de veinte, cincuenta o más.

La atropina tampoco impide la acción cardiovascular de los solutos hipofisiarios; pero en un animal atropinizado se necesita una dosis un poco mayor de extracto de hipofisis para obtener el efecto y con las dosis habituales falta a veces la bradicardia, aunque suba la presión arterial. Estos efectos, como se ve, son exactamente iguales a los que produce la vagotomía. (Fig. 42).

La inyección hipofisiaria se hacía cuando, por la acción de la atropina, se habían hecho inexcitables los nervios neumogástricos a una fuerte corriente eléctrica. Afirmo, como Salvioli y Carraro, y en contra de Cyon, que la inyección hipofisiaria no restablece la excitabilidad del vago abolida por la atropina.

Para estudiar el efecto de la excitación farádica de los nervios vago y de Cyon, se determinaba el umbral de excitación farádica, se inyectaba entonces el soluto hipofisia-

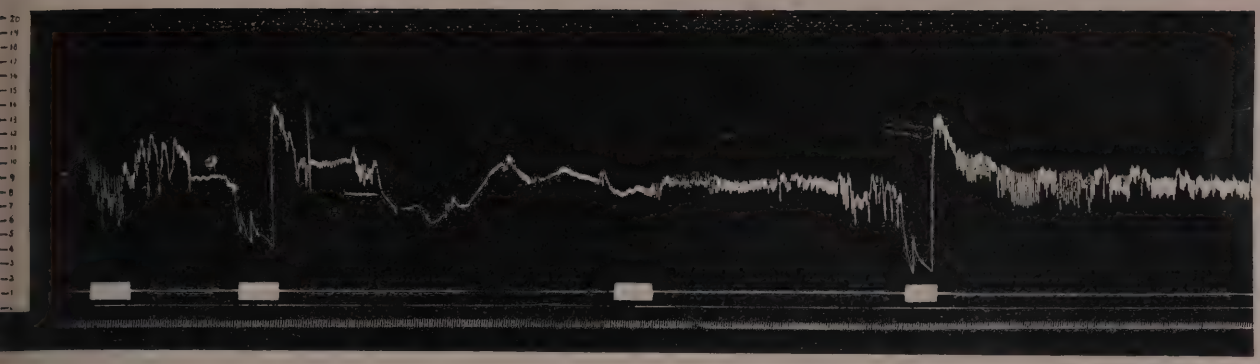


Fig. 43 — Presión carotídea; conejo de 1790 g., 1.ª y 3.ª excitaciones de ambos neumogástricos, con la misma intensidad, y durante quince segundos; línea blanca: inyección de 1 c.³ de decocto, a 100º durante 5' de lóbulo posterior de hipófisis de buey, al 1 %; 2.ª y 4.ª: excitaciones de los neumogástricos con corriente más intensa, durante quince segundos. — Entre la 1.ª y 2.ª y entre la 3.ª y 4.ª hay dos minutos de reposo: entre la 2.ª y 3.ª hay cuatro minutos.

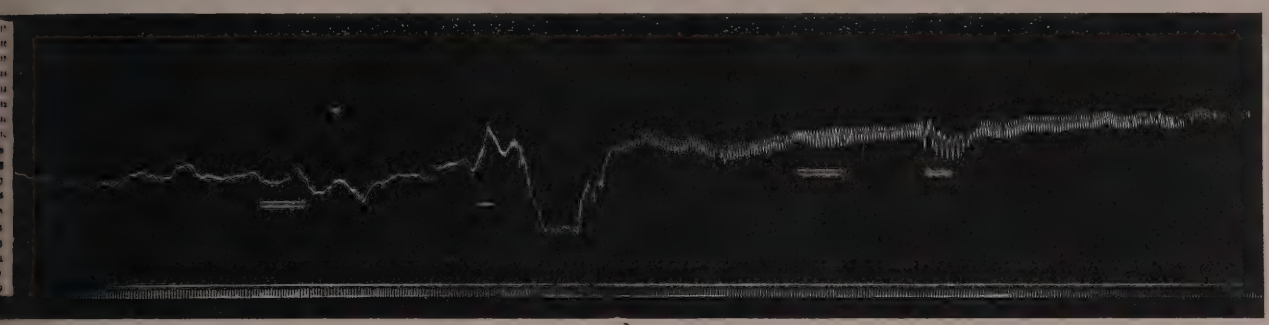


Fig. 44 — Presión carotídea; conejo de 2050 gr., 1.ª y 2.ª doble línea blanca: estímulo farádico del nervio de Cyon, con la misma intensidad y durante el mismo tiempo; 3.ª doble línea blanca: excitación del mismo con mayor intensidad; línea blanca simple: inyección de 10 c.³ de macerado de lóbulo posterior de hipófisis de carnero, 0,072 g. = 1/4 de lóbulo. — Tiempo en segundos.

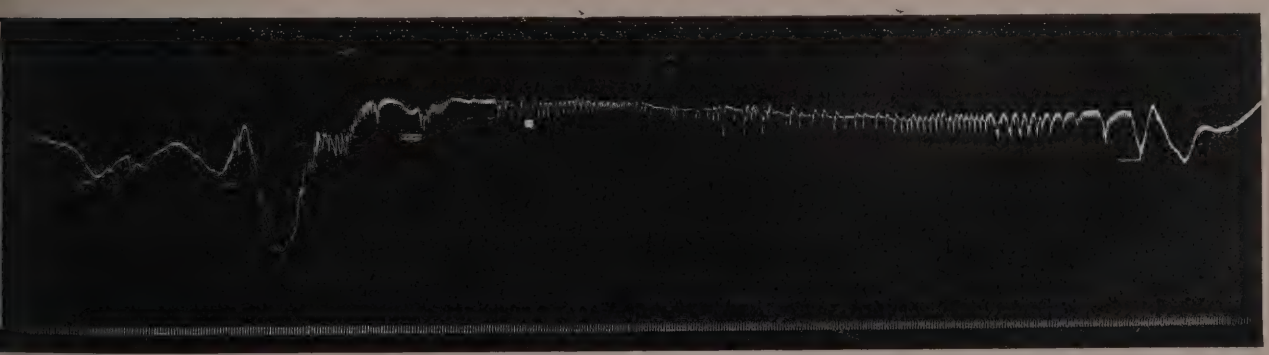


Fig. 45 — Presión carotídea; conejo de 1400 g. con sección previa de un nervio de Cyon; 1.ª y 2.ª doble línea blanca: estímulo farádico del nervio de Cyon derecho con la misma intensidad y durante igual tiempo; 1.ª línea blanca simple: inyección de 8 c.³ de macerado de lóbulo posterior de hipófisis de buey al 1 % en agua; cubo blanco: sección del nervio de Cyon; 2.ª línea blanca simple: inyección de 6 c.³ del mismo macerado.

rio y cuando estaban bien marcadas las pulsaciones reforzadas, se determinaba la excitabilidad farádica. Todas las estimulaciones duraron 15 segundos.

Como lo he comprobado varias veces en perros y conejos, la excitación del vago con corriente mínima era muy poco o nada eficaz: cuando lo era, descendía ligeramente la presión, y si la corriente era algo intensa, aumentaba la bradicardia. Con estímulos fuertes podía hacerse bajar la presión. A veces la excitación restablecía las pulsaciones reforzadas ya desaparecidas (Fig. 43).

Una precaución importante para evitar errores imputables a la acción de cada vago aislado, es la que siempre tomamos de estimular a los dos simultáneamente.

Nuestros resultados concuerdan con los de Livon, quien los explicó creyendo que las inyecciones de solutos de hipófisis hacen inexcitables a los centros depresores.

Si se consideran los resultados, a *prima facie* paradójicos, de mis experimentos, se llega pronto a la conclusión que el vago no produce la bradicardia y refuerzo de pulsaciones, pero que tiene un rol en su aparición. Esta sería resultante, a mi juicio, de que está suprimida por la vagotomía el estado tónico de los mecanismos moderadores intracardíacos. Cyon, como dijimos ya, localizaba el efecto en el ganglio de Bidder.

Estas consideraciones me permiten ser breve, al considerar la influencia del nervio de Cyon. Después de la inyección de hipófisis disminuye el efecto depresor consecutivo al estímulo de dicho nervio. En los gráficos adjuntos, las líneas que indican la excitación eléctrica deben ser iguales; por un mal entendido han sido alargadas. Una excitación algo intensa produjo pulsaciones bigéminas. La sección de ambos nervios de Cyon no impide la continuación de las grandes oscilaciones cardíacas que, sin embargo, suelen hacerse discontinuas, ni el efecto de una segunda inyección de hipófisis. Para interpretar la falta de depresión, cuando se estimula el nervio de Cyon, después de la inyección hipofisiaria, pueden admitirse dos explicaciones: o ha disminuído la excitabilidad de los centros depresores o ha cesado la acción dilatadora sobre los vasos abdominales, como resultado de la acción constrictora directa de los solutos hipofisiarios sobre la fibra muscular lisa de las arterias (Fig. 44 y 45). Aceptamos la segunda interpretación.

*Inyecciones raquídeas.*—Procurando analizar de una manera más directa la acción de los solutos hipofisiarios sobre los centros vasomotores, hemos practicado inyecciones intrarraquídeas altas e inyecciones intrabulbares.

Las inyecciones intrarraquídeas fueron practicadas en perros entre el occipital y el atlas. La presión arterial se eleva rápidamente 4-6 cm. de Hg. y decrece luego de manera paulatina. La respiración varía inconstantemente. Está acelerada, a veces, al principio, y es periódica luego, con pausas cortas; pero se regulariza pronto. Una reinyección en iguales o mayores dosis produce un efecto menor sobre la presión y la respiración. Antes de hacer la inyección hipofisiaria intrarraquídea tomamos la precaución de aspirar una jeringa entera de líquido cefalorraquídeo e inyectarla con la misma velocidad, comprobamos también para mayor contralor que las inyecciones de soluciones de cloruro y sulfato sódico al 10 o|o no modificaban a la presión ni a la respiración.

Después de una o dos inyecciones raquídeas, una inyección venosa reproducía los fenómenos habituales con toda su intensidad.

Estos experimentos parecen indicar que los extractos hipofisiarios tienen alguna acción excitante sobre el centro vasomotor. La mínima acción estimulante sobre el centro vasomotor se suma a la intensa acción vasoconstrictora directa sobre las fibras musculares lisas.

La vagotomía doble previa no impide la hipertensión, aunque ésta resulta algo menor.

Con la inyección intrabulbar directa en la línea media se obtienen iguales efectos. Hemos realizado siempre experiencias de contralor con sol. de Ringer o salada.

### *Experimentos en el hombre*

Voy a exponer muy brevemente las investigaciones que he practicado en el hombre, reservando mayores detalles para un estudio ulterior sobre medicación hipofisiaria.

He experimentado con macerados de glándula entera y lóbulo posterior, con cocimientos de este último, con cocimientos desalbuminados y con varios productos comerciales; los resultados han sido siempre análogos.

*Inyección subcutánea.*—Con 1 $c^3$ de solución al 20 o|o de lóbulo posterior en inyección subcutánea se observa pronto palidez, rara vez un poco de mareo, algunos sujetos sienten un poco de opresión precordial, sensación de constricción en las extremidades; amenudo se oyen borborigmos intestinales y se produce generalmente la defecación. A pesar de esto, no se modifican mucho la presión ni el puso.

En 22 experimentos he visto (tomando los datos a los 5-10-15-30 minutos, 1-2-4-6 horas después): Que *el número de pulsaciones* no ha variado en 9 casos, disminuyó en 2, aumentó en 11.

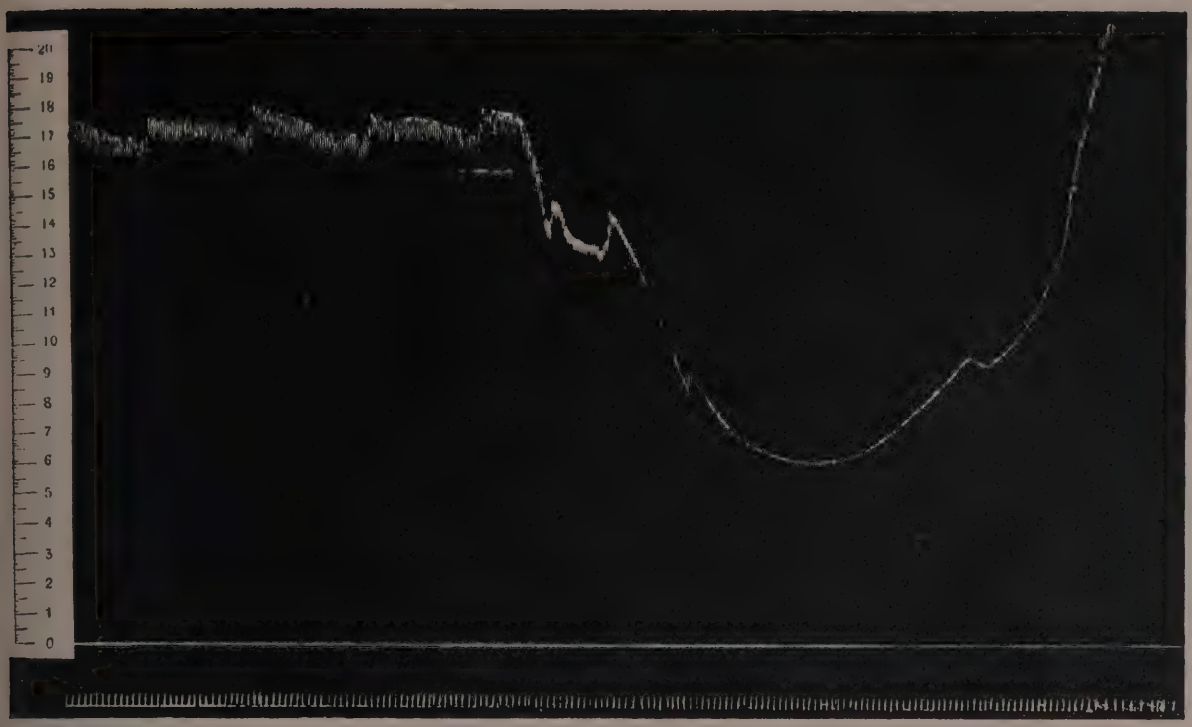



Fig. 46 — Presión carotídea; perro de 6 kg., cloralosado, y con previa vagotomía bilateral; inyección de 10 c.³ de decocto acuoso, a 100°, de lóbulo posterior de hipófisis de novillo, al 1 %. — Tiempo en segundos.

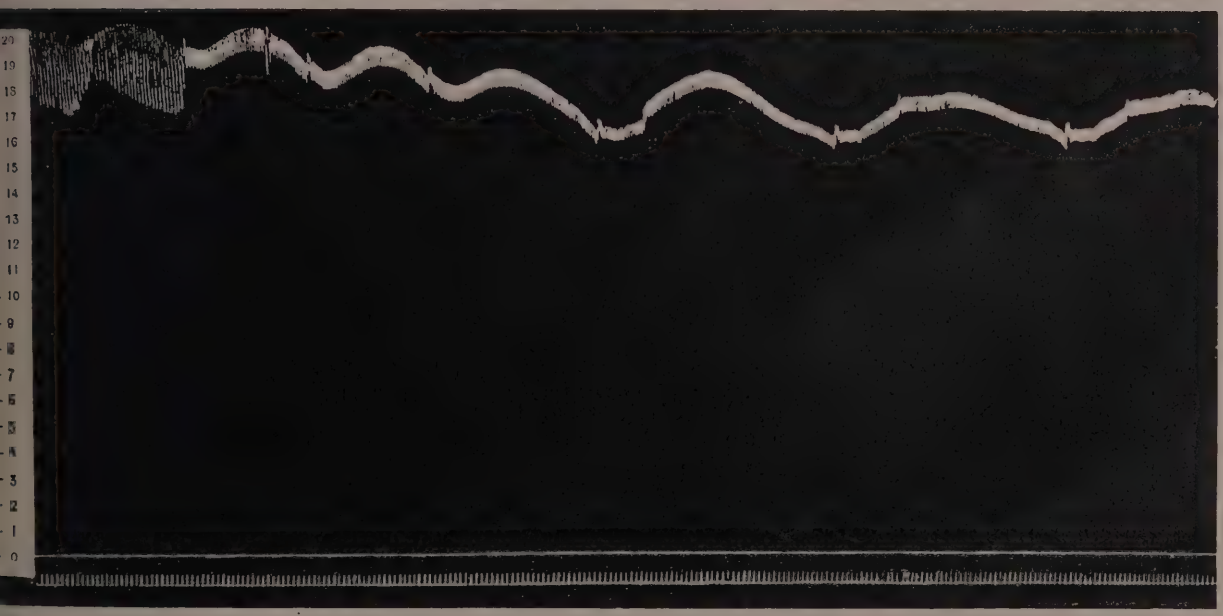



Fig. 47 — Continuación del gráfico anterior después de un corto periodo de grandes oscilaciones (50 segundos).

*Extracto hipertensor, vasodilatación renal, diuresis*

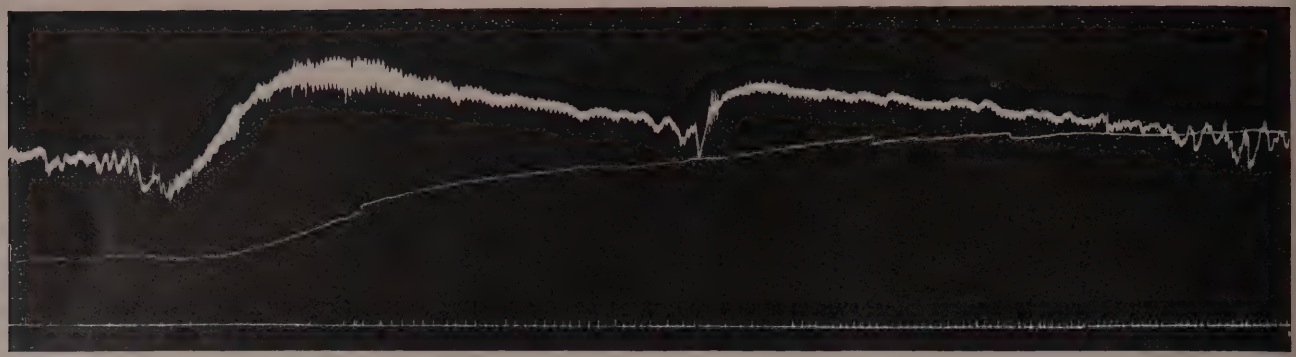


Fig. 48 — Perro 10 kgr., cloralosado presión carotídea, pletismograma del riñón, gotas de orina; 1.ª inyección safena de 0.4 c.³ de cocimiento de lóbulo posterior de hipófisis 10 %; 2.ª inyección safena 0.7 c.³ de cocimiento de lóbulo posterior de hipófisis 10 %.

*Extracto hipertensor, vasoconstricción renal*

Fig. 49 — 1.ª línea: presión carotídea, 2.ª línea: pletismograma renal; perro 11 kgr., cloralosado, 1.ª y 2.ª líneas blancas: inyección safena de 10 c.³ de macerado acuoso de lóbulo posterior de hipófisis de novillo, al 2 %, durante 28 horas. — (Después de la segunda inyección la sangre comenzó a coagularse en la cánula de la arteria.) — Tiempo en segundos.

*Adrenalina: hipertensión, vasoconstricción renal con dilatación secundaria*

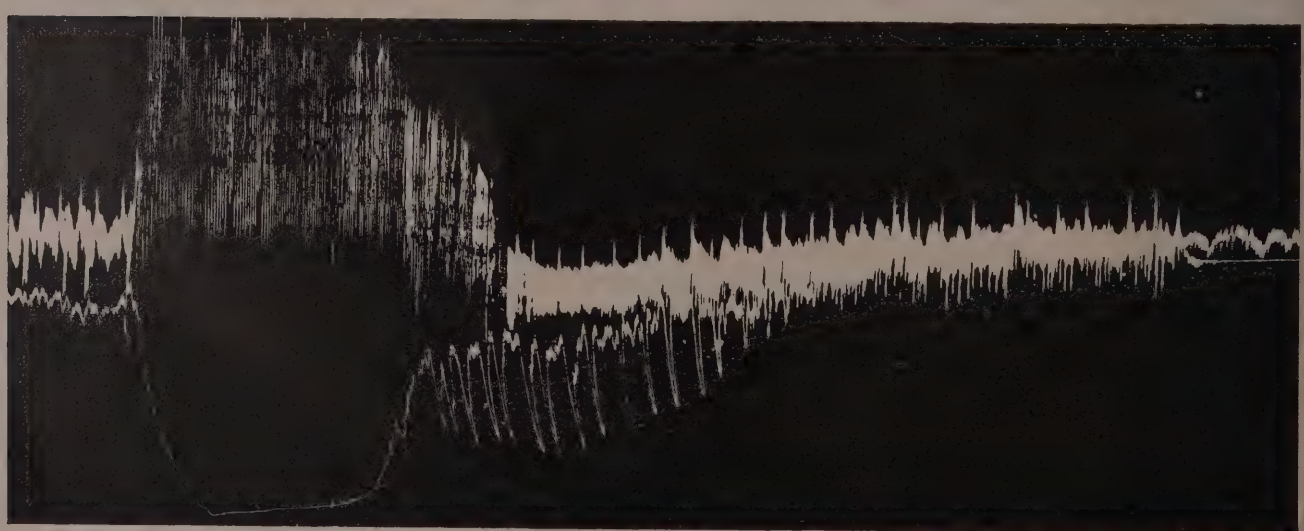


Fig. 50 — Presión carotídea; pletismograma renal, perra 10500 gr., cloralosada, inyección safena de 3 gotas de adrenalina Parke Davis 1 %₀₀ en 5 c.³ sol. fisiológica.

*La presión máxima* (Pachon) descendió en 13 casos, no varió en otros. El descenso existía ya a los 5 minutos, era de 1 a 3 cm. de Hg., habitualmente unos 2 cm., llegaba a su máximum de los 15 a los 33 minutos y se atenuaba luego, estando casi siempre normalizada a las 2 horas. A esto siguió a veces, en 6 casos, un aumento ulterior de la tensión máxima; pero, en general, quedó en la cifra normal.

*La presión mínima* quedó invariable en 12 casos, descendió 1 o 2 cm. en los otros 8 casos.

*La presión diferencial* disminuyó y el pulso se hizo menos amplio, cuando bajó la tensión máxima.

*La respiración* acelerose un poco durante igual período.

Hay que observar que cuando las contracciones intestinales eran fuertes y dolorosas, había siempre más hipotensión y aceleración cardíaca; probablemente intervenía entonces un factor reflejo, a más de la acción directa del producto inyectado.

Con dosis de 3 $c^3$ he obtenido efectos análogos (vease el detalle en el capítulo "Asociación adrenalina hipofisiaria").

*Inyección muscular.*—En ocho casos he constatado análogos síntomas. Omito el detalle por brevedad.

*Inyección venosa.*—No he anotado los datos ni he recogido gráficos. Con 0,5 $c^3$ se observa palidez intensa, fuerte mareo, tendencia a la lipotimia, pulso frecuente y débil.

*Por boca.*—Con cocimientos, con polvo glandular, con tabloides Burroughs Wellcome, he observado en los días siguientes: ascenso de la presión máxima (2 a 3 cm. Hg.), sin variar la mínima; disminución habitual de las pulsaciones; mayor diuresis. Estos efectos no son constantes y se agotan a los 4-6 días; debe aumentarse la dosis paulatinamente para mantenerlos. Con todo, concluye por haber acostumbramiento. Como medicamento cardíaco he visto resultados variables. En la asistolia son mediocres o nulos.

## Modificaciones en diferentes territorios vasculares

Conviene hacer un distingo entre los efectos de los solutos o extractos hipofisiarios sobre los territorios vasculares locales en el animal vivo y los efectos que produce sobre los mismos territorios u órganos separados del animal y mantenidos supervivientes por una circulación apropiada.

En el animal entero, las variaciones de la presión general y las modificaciones del estado del sistema nervioso producidos por la inyección hipofisiaria pueden cambiar o alterar algo los efectos causados por la acción directa periférica local de los extractos.

### *Circulación pulmonar*

Los extractos hipofisiarios tienen una acción vasoconstrictora manifiesta en el territorio de la arteria pulmonar, siendo interesante hacer notar que la acción de la adrenalina sobre los mismos vasos es exigua. Dale (1), en experimentos en pulmones aislados, observó la constricción de las ramas periféricas de la arteria pulmonar y de la coronaria cardíaca, efecto que no se conseguía con la adrenalina. No había aumento de la viscosidad de la sangre. Admitió una acción directa sobre las fibras lisas.

Wiggers (2), explorando la presión en una arteria del pulmón y apreciando las variaciones del rendimiento del cabo periférico de una vena pulmonar, demostró acabadamente la acción constrictora hipofisiaria, e indicó también su utilidad para cohibir las hemorragias pulmonares.

Esta misma comprobación la hice independientemente de Wiggers el mismo año y aconsejé (3) la aplicación terapéutica en las hemóptisis.

Pero fué solamente en 1913 que Rist aplicó con éxito esta medicación en las hemóptisis tuberculosas (4).

A raíz de estas publicaciones, Hallion (5) emprendió nuevos experimentos. Inscribía, con manómetros a salida continua de agua salada fisiológica, la presión venosa yugular, la de la arteria y la de la vena pulmonar, inscribiendo además la presión carotídea con manómetro de mercurio. Inyectando 2 $c^3$ de retropituitrina, observó un descenso manifiesto y prolongado de presión en la arteria pulmonar; la presión yugular elevóse ligeramente;

(1) Dale H., *La acción de los extractos del cuerpo pituitario* «Biochem. Journal». 1909, IV, 427.

(2) Wiggers C. J., *Investigaciones fisiológicas sobre el tratamiento de las hemóptisis*, «The Archives of internal Medicine», 1911, VIII, 17-38.—*Fisiología de la glándula pituitaria y acción de sus extractos*, «American Journal of the Medical Science», Abril 1911, N.º 4, p. 502.

(3) Houssay B. A., *De la acción de los extractos de hipófisis y de su principio activo sobre los órganos de musculatura lisa*, «Revista del Ciric. Méd. Arg. y Centro Estudiantes de Medicina», 1911, N.º 122.

(4) Para más datos sobre esta aplicación terapéutica véase: Houssay B. A., *Medicación hipofisiaria en las hemóptisis*, «Semana Médica», 1914, N.º 14, 749.

(5) Hallion, *Sobre la acción hipotensora del extracto del lóbulo posterior de hipófisis sobre la circulación pulmonar*, «C. R. Soc. de Biologie», 1914, p. 581, in «La Presse Méd.», 8 Abril 1914, 269.

*Extracto hipertensor, vasodilatación renal*

**Fig. 51** — Presión carotídea; pletismograma renal; tiempo en minutos; perro de 10 kgr., inyección de 1 c.³ de cocimiento al 1 % de lóbulo posterior de hipófisis de buey, vasodilatación renal considerable, hubo diuresis. — Tiempo en minutos.

*Acción habitual de las dósis fuertes*

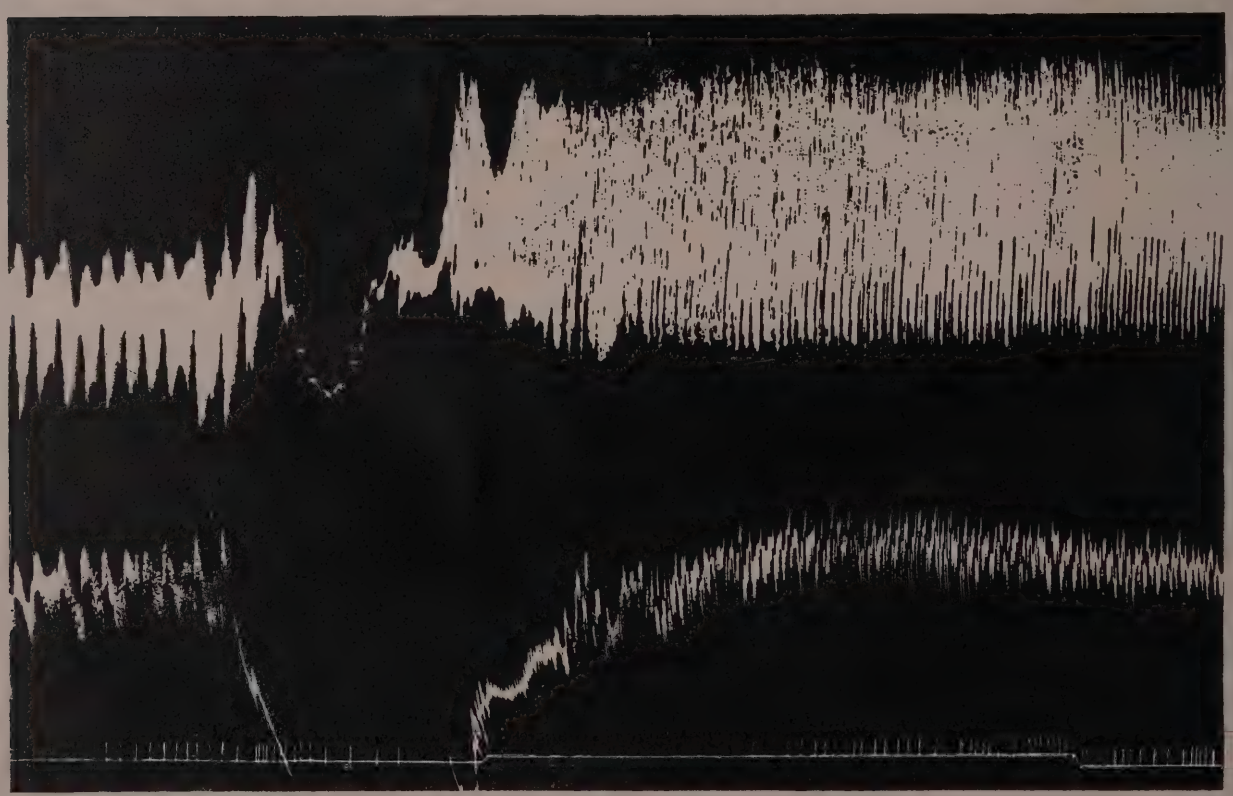



**Fig. 52** — Presión carotídea; pletismograma renal, gotas de orina, perro $\frac{+}{\bigcirc}$ 14 kg., cloralosado, inyección safena de 1 c.³ de cocimiento de lóbulo posterior de hipófisis de buey al 10 %.

la presión venosa pulmonar, después de una corta fase inicial, ascendió momentáneamente un poco. Con dosis 5 o 10 veces menores, el descenso de la presión arterial era constante, aunque no variaran las presiones venosas yugular y pulmonar, y a pesar de que el ascenso de la presión arterial general fuera insignificante.

Haremos observar que en anillos de arteria pulmonar aislada, Macht (1) ha observado que la Pituitrina o un extracto acuoso de hipófisis no producían efecto o bien una relajación.

Los factores que actúan sobre la circulación pulmonar son dos: 1º, *hipotensión pulmonar,* causada por la acción depresora inicial sobre todas las cavidades cardíacas y especialmente sobre el corazón derecho (ver Acción sobre el corazón); 2º, *vasoconstricción pulmonar,* bien comprobada también por nosotros.

*Circulación coronaria cardíaca*

La mayor parte de los autores: Dale (1909), Bonis y Sussana (1909), Pal (1909), Cow (1911), Siccardi y Loredan (1913) (ver Vasos aislados), han observado constricción en experimentos de perfusión o en segmentos arteriales aislados. Sin embargo, Cow ha visto dilatación en algunos casos y Meyer (2) no ha observado acción ninguna con Pituglandol. Esta acción constrictora hipofisiaria sobre la arteria coronaria contrasta con la dilatación que produce la adrenalina.

*Circulación renal*

La acción sobre el riñón fué descubierta por Schafer y Magnus (3), y estudiada luego por Schafer y Herring (4), Según estos autores, la inyección venosa del cocimiento de lóbulo posterior produce una dilatación de los vasos renales con aumento de tamaño del órgano y de la cantidad de orina; acompáñanse estos efectos de elevación de la presión arterial general en la primera inyección, pero en las subsiguientes hay la acción renal y la diuresis, sin que haya ascenso de la presión general, la que, por el contrario, cae. Esta acción renal débese por lo tanto a un agente especial y es independiente del efecto circulatorio general. Con dosis mayores hay vasoconstricción renal, que acompaña a la general, y se suspende la diuresis, a menudo temporariamente; luego hay dilatación ulterior y eliminación de orina. Ott (5) comprobó también la vasodilatación renal y la diuresis.

Herring (6) observó más tarde que los extractos preparados con hipófisis de numerosos vertebrados tenían la misma acción, salvo los de la glándula de los peces cartilaginosos.

Dale (7) observó vasoconstricción y oliguria en gatos.

Hallion (8) ha observado que a raíz de la inyección venosa hipofisiaria hay una disminución intensa del volumen renal por vasoconstricción, seguida de vasodilatación duradera.

Mis propias investigaciones (9) coincidieron en general con las precedentes (ver gráf.) En dosis pequeñas o con ciertos extractos hipertensores había vasodilatación sin constricción inicial; pero, generalmente, hay vasoconstricción primera seguida o no de vasodilatación.

C. E. King y Stoland (10) han observado, en perros, una vasoconstricción renal inicial con oliguria, que coincide con el aumento de la presión sanguínea; aumentan luego el tamaño del riñón y la diuresis, los cuales persisten, aunque la presión arterial se haya normalizado. No se produce diuresis sin vasodilatación renal, y los cambios vasculares bastan para explicarla.

Para mayores datos, ver el capítulo "Acción sobre la secreción urinaria".

Con riñones separados del animal y mantenidos supervivientes por perfusión, Houghton y Merril (11) comprobaron que había vasoconstricción. Observé lo mismo

(1) Macht D., *Acción de algunas drogas sobre la arteria pulmonar aislada,* «Journ. of Pharmac. and Exper. Therap.», 1914-15. VI, 13.

(2) Meyer F., «Arch. f. Anatom. u. Physiologie», 1912, 223.

(3) Schafer y Magnus, *Acción de los extractos del cuerpo pituitario sobre los riñones,* «Proceedings of the Physiologic. Society an. in Journ. of Physiol.», 1901, XXVII, 9.

(4) Schafer E. A. y Herring P. T., *Acción de los extractos hipofisiarios sobre los riñones,* «Proceedings of the Royal Society B.», 3 Mayo 1906, CXCIX, «British Med. Journ.»; 1907.

(5) I. Ott, *Secreciones internas (desde un punto de vista fisiol. y patol.),* «Vogel ed., Easton Pa.», 1910, 131.

(6) Herring P. T., *Contribución a la fisiología comparada del cuerpo pituitario,* «Quarterly Journ. of exp. Phys.», 19 8, I, N.º 3, 261.

(7) Dale *La acción de los extractos del cuerpo pituitario,* «Journ. of Physiol.», XXIV, N.º 3, «Biochem. Journ.», 1909, IV, 427.

(8) Hallion, in Tesis Delille, Paris, 1909.

(9) Houssay B. A., *Estudio sobre acción de los extractos hipofisiarios; Ensayos sobre la Fisiología del lóbulo posterior de la hipófisis,* «Tesis de Buenos Aires», 1911.

(10) King C. E. y Stoland, *Efectos del extracto pituitario sobre la actividad renal,* «Americ. Journ. of Phys.», 1913, XXXII, 405

(11) Houghton y Merril, *Acción diurética de la adrenalina y del principio activo de la glándula pituitaria.* «Journ. of Amer. Med. Assoc.», Octubre 1908.

*Adrenalina, vasoconstricción tiroídea fugaz*

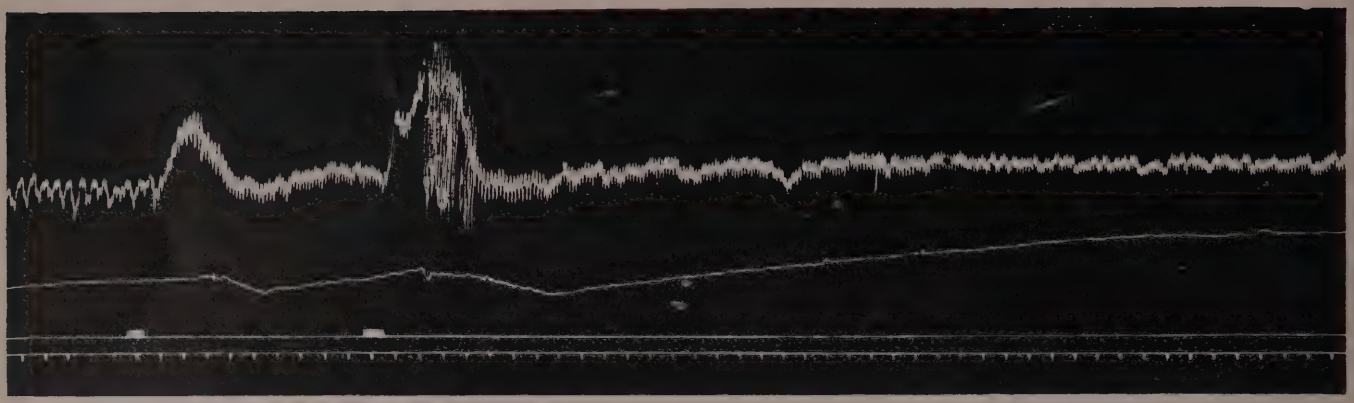


Fig. 53 — Presión arterial (carotídea); pletismograma tiroídeo, inyecciones de 1 y 2 gotas de Adrenalina al 1 °/₀₀; perra de 30 kgr., cloralosada.

*Extracto hipofisiario, vasoconstricción tiroídea persistente*

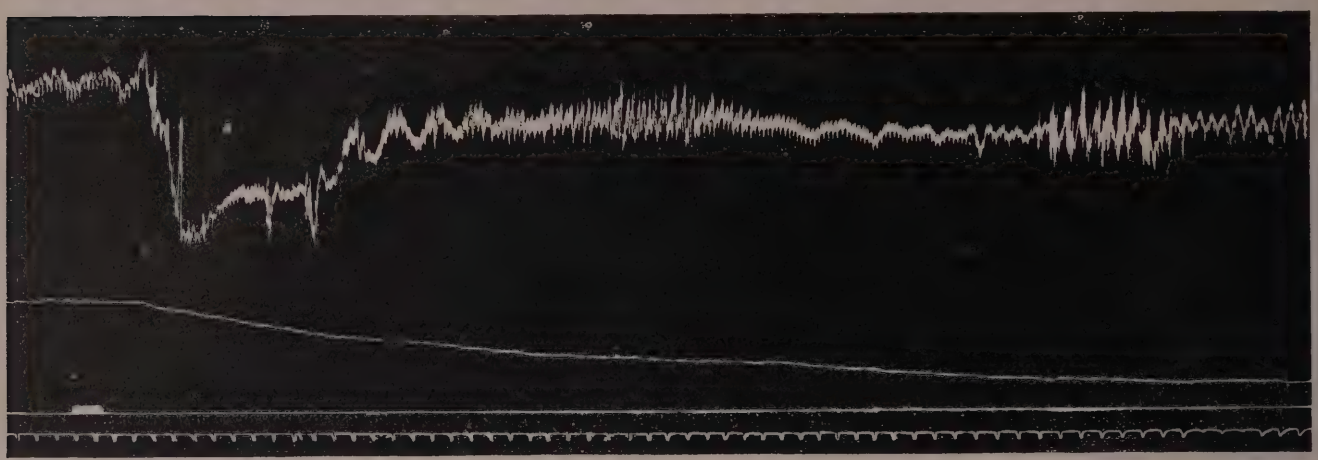


Fig. 54 — Presión arterial; pletismograma tiroídeo, inyección de 2 c.³ de cocimiento de lóbulo posterior de hipófisis al 20 °/₀; perra de 30 kgr. cloralosada.

*Extracto hipofisiario, vasoconstricción intestinal*

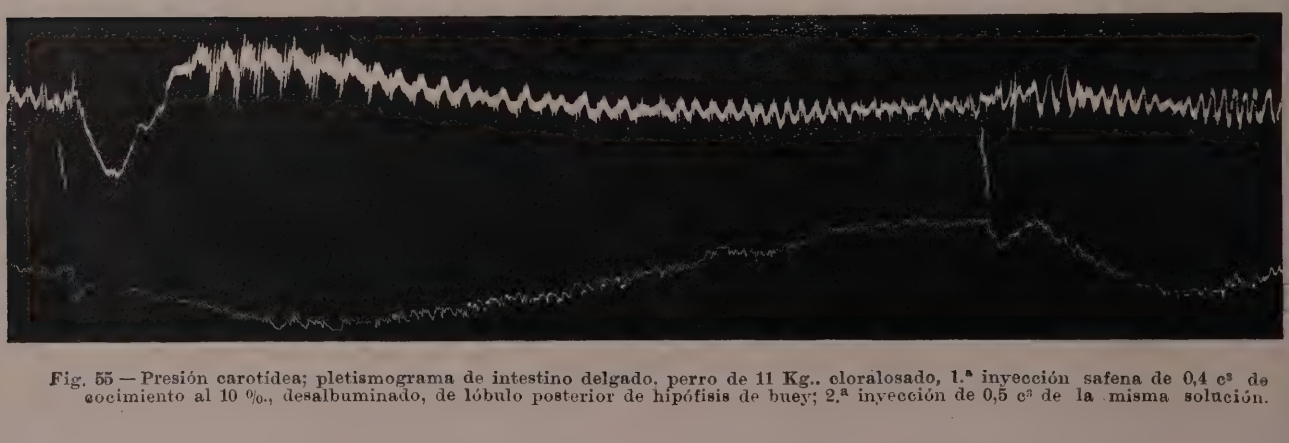


Fig. 55 — Presión carotídea; pletismograma de intestino delgado, perro de 11 Kg., cloralosado, 1.ª inyección safena de 0,4 c³ de cocimiento al 10 °/₀., desalbuminado, de lóbulo posterior de hipófisis de buey; 2.ª inyección de 0,5 c³ de la misma solución.

más tarde, sin conocer dicho trabajo, y lo comprobaron también Pentimalli y Quercia (1), y otros autores.

Campbell halló vasodilatación renal en el órgano aislado. (Para más datos, ver: Acción sobre vasos aislados y Acción sobre la secreción urinaria).

*Circulación mamaria*

La inyección de extractos de hipófisis produce aumento de tamaño de la mama lactante, que se debe al efecto vascular y a la leche formada. El pletismograma indica la existencia de una vasodilatación, a la que corroboran la hiperhemia visible del órgano y, sobre todo, la dilatación de las venas.

Estas comprobaciones nuestras (1913) no han sido objeto de ningún otro trabajo.

El mayor número de trazados pletismográficos han sido hechos en perras cloralosadas. Se inscribían al mismo tiempo la presión arterial y las gotas de leche segregada. La mama de perra, que es colgante, era colocada entre dos valvas pletismográficas y se registraban sus variaciones de volumen por un tambor de Marey inscriptor. En las gatas, para colocar las valvas era necesario hacer una disección previa.

Todos los extractos hipofisiarios, el principio activo de Fühner, etc., que poseen acción galactógoga, producen vasodilatación considerable con aumento de tamaño de la mama, tanto en las hembras en lactación como en las vírgenes. La vasodilatación es inmediata, independiente de las variaciones circulatorias y dura mucho más tiempo que el efecto secretor. Las reinyecciones producen un efecto dilatador menor, en parte porque persiste todavía la acción primera.

El aumento de tamaño de la glándula y la ingurgitación considerable de las venas obsérvanse en la mujer y en la vaca (ver Acción sobre la secreción láctea).

*Circulación suprarrenal*

Según Porak (2), los productos hipotensores de la hipófisis aumentan el rendimiento de las venas suprarrenales y el tenor de la sangre venosa en adrenalina. Ya desde el primer minuto hay aumento de la sangre que pasa por las venas suprarrenales, y el poder hipertensor de dicha sangre está levemente aumentado.

*Circulación tiroídea y nasal*

Hallión (3) comprobó que había constricción inicial de poca duración en la mucosa nasal, más prolongada en el riñón, pero muy persistente en el cuerpo tiroídeo. Parisot y nosotros hemos podido observar esta vasoconstricción prolongada de la tiroides (ver gráficos 53 y 54).

*Circulación del útero, intestino, vejiga, bazo, pata, pene e hígado*

La acción vasoconstrictora, sobre otras vísceras, está bien comprobada, y la hemos observado pletismográficamente en el útero, intestino, bazo, pata, hígado. En el útero hay un marcado empalidecimiento que acompaña a la contracción del órgano y suele cesar antes que éste se relaje. En la vejiga hay empalidecimiento visible. Estos efectos dependen de la contracción muscular de estos órganos.

En el bazo (perro) prodúcese una vasoconstricción manifiesta que se atenúa luego o es seguida de vasodilatación. (Recordar que el estroma conjuntivo contiene fibras musculares lisas). La constricción del bazo fué señalada por Oliver y Schafer, Dale.

En la pata del perro he visto también vasoconstricción no muy intensa, que ya fué observada por Oliver y Schafer.

En el pene, Ott y Scott (Médico-Chirurgical College of Philadelfia, Marzo 1911), midiendo las variaciones de volumen con un compás, método inexacto, han señalado un aumento con los diferentes extractos (testicular, ovárico, paratiroideo tímico, hipofisiario, pineal, de cuerpo amarillo). Pero Papin, Hallión y Morel (4) con el método pletismográfico de Fr. Frank, que es muy preciso y sensible, comprobaron que en el pene (perro) hay vasoconstricción, como en los demás órganos.

Neubauer (5) en investigaciones oncométricas con hígados de conejo, ha observado

(1) Pentimalli y Quercia, *Acción de la adrenalina, de la paraganglina y de la hipofisina sobre el riñón*, «Lo Sperimentale», 1912, LXVI, 123, an in «Journ. de Phys. et de Pathol. Génér.», 1912. N.° 5, «Arch. Ital. de Biol.» 1912, LVIII, 33.

(2) Porak, *Modificaciones de la sangre de las venas suprarrenales después de la inyección de venenos cardiovasculares*, «Soc. de Biol.», 27 Diciembre 1913.

(3) Delille, *La hipófisis y la medicación hipofisiaria*, «Tesis Paris», 1909.

(4) Papin, Hallion y Morel, *Acción vasodilatadora del extracto prostático sobre el pene*, «C. R. Soc. de Biol.», 1913, LXXIV, 401.

(5) Neubauer, *Sobre la acción de algunos medicamentos antiglicosúricos sobre el hígado, la irrigación del hígado después de la influencia de diversos medicamentos*, «Biochemische Zeitschrift», 1913, 118.

hiperhemia con la Pituitrina infundibular, mientras que con la Pituitrina glandular (extracto de lóbulo anterior Parke Davis) no halló anemia ni hiperhemia.

He obtenido constricción y disminución de volumen en el hígado de perro, con extractos de lóbulo posterior. Igual resultado ha observado Hofbauer (según Falta) (1).

En dos perros hemos inscripto simultáneamente la presión portal, la presión arterial general y el volumen de un lóbulo del hígado, habiendo obtenido un descenso de presión portal que ha persistido durante el período de aumento de la presión arterial, aunque atenuándose progresivamente. Estos resultados se asemejan a los anteriores de Bainbridge F. A. y Trevan J. W., (2), quienes obtuvieron la misma caída de la presión portal, con vuelta a su nivel o por encima cuando la presión arterial baja.

### *Circulación cefálica*

He señalado en 1911 la constricción de los vasos de la oreja del conejo, que se producía, aunque se hubiera cortado previamente el simpático cervical y extirpado el ganglio cervical superior. Schlimpert (3) ha confirmado la acción constrictora auricular en el órgano aislado.

Fraenkel (4) ha observado vasoconstricción cefálica.

### *Acción local*

Golla (5) ha observado efectos constrictores locales en su propio antebrazo. Langley (6) una vasoconstricción local prolongada en los músculos. Sollmann y Pilcher (7), en inyecciones locales, un efecto vasoconstrictor en la piel irritada o escarificada.

Para no incurrir en repeticiones, aconsejamos leer el capítulo "Acción Cardiovascular General", donde se encontrarán numerosas informaciones sobre la acción cardíaca de los extractos hipofisiarios. En este capítulo nos hemos ocupado de los trabajos especiales publicados y de mis experimentos personales.

### *Acción sobre los centros vasomotores*

Será estudiada con detalle al estudiar la acción sobre el sistema nervioso.

(1) Falta W., *Enfermedades de las glándulas de secreción interna*, «Erkrankungen der Blutdrüsen», 1913.

(2) Bainbridge F. A. y Trevan J. W., *Algunas acciones de la adrenalina sobre el hígado*, «Journal of Physiology», 1917, li, N.º 6, 460.

(3) Schlimpert, *Investigaciones experimentales sobre la fisiología de la hipófisis por medio del método de Bissemski, sobre la oreja superviviente del conejo*, «Monatschr. für Gerburtshlilfe und Gynak.», Julio 1913, xxxviii, N.º 1; in «Münch. Med. Woch.», 1913, 291, «XV Congreso de la Soc. Alemana de Ginecol.», 14-17 mayo 1913, in «Mediz. Klin.», 1913, N.º 25, 1011.

(4) Fraenkel L., *Fenomenos vasomotores en la cabeza por acción de extractos de glándulas endócrinas*, in «Mediz. Klinik.», 1915, N.º 25, 1011.

(5) Golla, *Los usos médicos de la substancia presora del cuerpo pituitario*, «The Lancet», 1902.

(6) Langley, *Observaciones sobre músculo privado de inervación y sobre músculo en regeneración*, «Journ. of Phm.», 1917, li, N.º 6, 377.

(7) Sollmann y Pilcher, *Reacciones endérmicas*, «Journ. Pharm. Exper. Eher.», 1917, ix, 309-340; in «Phys. Abstracts», Junio 1917, ii, N.º 3. 191.

CAPITULO VII

# ACCIÓN SOBRE EL CORAZÓN

## Trabajos publicados

No hemos podido consultar un trabajo de Hedbom (1).

Cleghorn (2) experimentó con fragmentos de corazón de perro, supervivientes por irrigación, según el método de Porter. Maceraba la glándula entera o una porción glandular fresca, durante 24 horas, en igual cantidad de glicerina. Cierta cantidad determinada se diluía en solución cloruro-sódica al 8 o|oo y se agregaban partes iguales de sangre desfibrinada. Cuando el líquido de perfusión contenía 10 o|o de extracto de lóbulo anterior, la frecuencia disminuía, la amplitud aumentaba; no hubo alteración del tono, que quizá fué enmascarada por pequeñas irregularidades del preparado apical de corazón. No observó ningún otro efecto y comprobó que, cambiada la transfusión por la del líquido nutricio solo, volvía el corazón a su estado normal anterior. Una nueva dosis era menos activa que la primera.

El extracto de lóbulo infundibular parecía ser más poderoso y su acción era diferente. El corazón reaccionaba ya con soluciones al 2 o|o, mientras que debían contener 10 o|o las de la parte glandular. Con extracto infundibular, los latidos se hacían menos frecuentes y disminuían de amplitud, el tono descendía y luego aumentaba considerablemente.

Herring (3), experimentando con el corazón de rana aislado, observó que el extracto de hipófisis producía aceleración y aumento de amplitud. Con extractos fuertes aumentaba la contracción ventricular que cabalgaba sobre el diástole, acortándose la pausa postsistólica. El volumen del corazón decrecía y este órgano se ponía cada vez más contraído. La inyección intravenosa en una rana cuyo sistema nervioso central había sido destruído, produjo descenso y disminución del pulso cardíaco. La atropina impidió esta acción. La parte infundibular de la hipófisis contiene alguna substancia o substancias que actúan sobre el mecanismo nervioso inhibitorio intrínseco del corazón y también sobre el mecanismo acelerador intrínseco, estimulando a ambos. Su acción es suprimida por la atropina.

Bonis (4) observó que los extractos hipofisiarios aumentaban la fuerza de los sístoles, su duración y alargaban la pausa general del corazón, de manera que el ritmo disminuía. Estos estudios fueron hechos en *Rana esculenta, Bufo viridis* y *Bufo vulgaris.*

Dale (5) experimentó sobre corazón perfundido de conejo. Por acción del extracto

(1) Hedbom, *Sobre la acción de diferentes substancias sobre el corazón aislado de los mamíferos*, «Skandin. Arch. für Physiol.», 1898, VIII, 147.

(2) Cleghorn Allen, *La acción de los extractos animales, cultivos bacterianos y cultivos filtrados sobre el músculo cardiaco de los mamíferos.* «American Journal of Physiology», 1899, II, 273.

(3) Herring P. T., *La acción de los extractos pituitarios sobre el corazón y la circulación de la rana*, «The Journal of Physiology». 1904, XXXI, 428.

(4) Bonis V. de, *De la acción de los extractos de hipófisis sobre la presión arterial y sobre el corazón normal o en estado de degeneración grasosa y naturaleza del principio activo de la hipófisis*, «Archives Internationales de Physiologie», 1908, VIII, 211-234, «Archives Italiennes de Biologie.», 1909, LII, 118.

(5) Dale H. H., *La acción de los extractos del cuerpo pituitario*, «Biochemical Journal». 1909, IV, 427. «Journ. of Phys.», XXIV, N.º 3.

de hipófisis, los ventrículos laten con más lentitud y con vigor considerablemente mayor; luego sus pulsaciones se hacen más débiles que antes de la inyección. Esto se observa también después de la atropinización, lo que excluye una acción del vago. Este efecto cardíaco se debe probablemente a una acción muscular.

Foderá y Pittau (1) niegan que los extractos hipofisiarios posean una acción propia sobre el corazón de rana *in situ*. Solamente cuando la cantidad de líquido inyectado por la vena abdominal alcanzaba a 1 $c^3$, aumentaba la frecuencia, fuerza y amplitud de los latidos, como resultado de la sobrecarga mecánica del aparato circulatorio por el exceso de líquido inyectado.

Salvioli y Austoni (2), en un trabajo preliminar, aconsejaron inscribir las contracciones del corazón aislado y superviviente de conejo por un método análogo al de Chauveau y Marey en el caballo. Introducían finos globitos de goma en las cavidades, en conexión con manómetros inscriptores. Aunque hablaron incidentalmente de la acción del extracto de hipófisis y prometieron una publicación ulterior, ésta no ha aparecido o no la hemos sabido encontrar. En un gráfico, el ventrículo izquierdo se debilitó, mientras que aumentó la energía de las contracciones del ventrículo derecho. En otro gráfico, hecho para demostrar las diferencias entre la inscripción por suspensión y la del método manométrico, se observa que hay aumento de amplitud de los latidos con el primer procedimiento, mientras que con el segundo se observa un refuerzo breve seguido de debilitamiento brusco y más o menos duradero.

Actuando sobre el corazón aislado de *Dafnia pulex*, según Carraro (3) , los extractos de páncreas enrarecen el ritmo, los de próstata causan una aceleración pasajera, el de lóbulo posterior de hipófisis acelera en una primera fase, luego retarda si el extracto es bastante concentrado, el de suprarrenal acelera y refuerza el ritmo, aun en presencia de substancias capaces de parar el corazón (cloroformo, estricnina, bilis).

Mis experimentos han sido publicados en 1911 (4) excepto los que hice en caballo y los de electrocardiografía, que fueron presentados en junio de 1913. Se encontrarán más adelante todos estos trabajos, con el detalle y las conclusiones.

Biedl (5) indica que el refuerzo de contracciones cardíacas producido por el extracto de hipófisis puede demostrarse directamente por pletismografía del corazón en perros vagotomizados. Después de la inyección de Pituitrina se produce un aumento de la onda pulsatil, aun antes que comience la elevación de la presión arterial. Durante la hipertensión hay dilatación del corazón, como lo demuestra la elevación del nivel de la curva pletismográfica. El volumen de la pulsación no se achica, lo que prueba el refuerzo de las contracciones. Se aprecia aun más claramente esta acción en una segunda inyección de Pituitrina, pues falta entonces la hipertensión y baja la presión; hay simultáneamente un aumento muy neto del volumen de la pulsación. Este efecto es el resultado de una acción cardíaca directa, pues si se produce experimentalmente un descenso análogo de presión arterial, por ej.: por hemorragia, se ve disminuir el tamaño del corazón y la amplitud de su onda pulsátil.

Paton y Watson (6) han observado que en las aves la Pituitrina produce una poderosa estimulación de las aurículas y ventrículos, ya estén cortados o intactos los vagos. Esta acción no se manifiesta si se da atropina en dosis suficiente para paralizar el mecanismo inhibitorio cardíaco. La adrenalina y la pituitrina tienen acción antagónica sobre el corazón de las aves, pues la hipofisina aumenta la contracción del ventrículo, lo que no hace la otra substancia.

Werschinin (7) opina que la acción cardíaca de la Pituitrina es de origen periférico, es decir, intracardíaco, y se traduce por el enrarecimiento del ritmo y el refuerzo de las contracciones cardíacas. Esta faz aseméjase a la de los medicamentos del grupo digitálico. Por acción más o menos prolongada de la Pituitrina sobre el corazón separado, en dilución al 1|300 al 1|10000, sigue a la 1ª una 2ª etapa tóxica, caracterizada por el debilitamiento de la contracción y por la aparición de pausas. En ambos casos termina por parar en diástole, raramente en medio sístole. La acción es análoga en todas las diluciones. El mecanismo de la acción cardíaca de la Pituitrina consiste en la tonificación del aparato moderador periférico. En este caso es el antagonista fisiológico directo de

(1) Foderá y Pittau, *Estudios sobre la Hypophysis cerebri*, «Archives Italiennes de Biologie». 1909, LII, 370.

(2) Salvioli y Austoni, *El método manométrico aplicado al estudio de la función del corazón aislado de los mamíferos*, «Archives Italiennes de Biologie», 1909, LII, 277.

(3) Carraro A., *De la acción de los extractos de glándulas de secreción interna sobre el corazón de Dafnia pulex*, «R. Istit. di Scienze, Lettere ed Arti.», 12 Junio 1910.

(4) Houssay B. A., *Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios etc.*, Tesis de Buenos Aires. 1911.—*Acción de los extractos hipofisiarios sobre el corazón:* comunicación a la «Sociedad Médica Argentina», 16 Junio 1913; extracto en «Semana Medica», 1913, N.º 25, 1413.

(5) Biedl A., *Secreciones internas*, 1ª edic., 1910. 2.ª edic. 1913.

(6) Paton N. y Watson A., *La acción de la pituitrina, adrenalina y bario sobre la circulación de los pájaros*, «The Journ. of Physiol.», 1912, XLIV, 413.

(7) Werschinin N., *Sobre la acción cardiaca de la Pituitrina*, «Arch. f. die gesamte Physiol d. Mensch. u. der Thiere», 1913. CLV, 1-18.

*Hipotensión pulmonar prolongada*

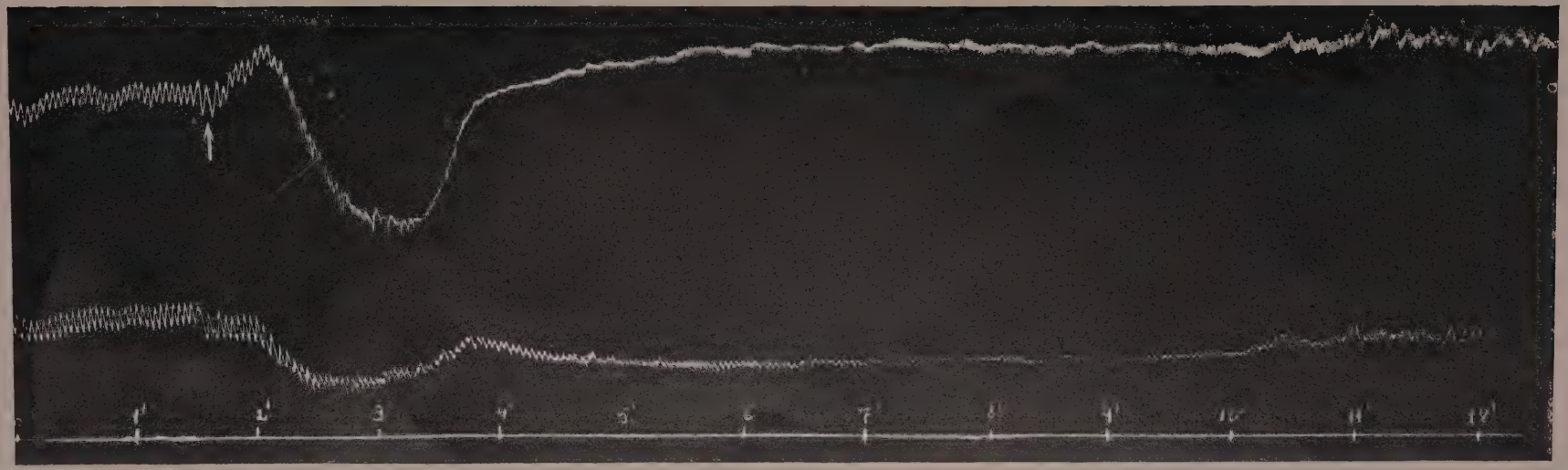



Fig. 56 — Perro 16 kg.. cloralosado; presión arterial carotídea, presión de la rama superior de la arteria pulmonar izquierda; en el sitio marcado por una flecha se inyectan 2 c³ de cocimiento al 10 % de lóbulo posterior de hipófisis bovina. Obsérvese que la presión pulmonar bajó moderadamente al principio, pero que se mantuvo baja durante 15 minutos, mientras que la presión carotídea había sobrepasado su nivel primitivo ya a los tres minutos de la inyección.

la atropina. Aparentemente no tiene acción sobre el núcleo motor y el músculo cardíaco. Tiene acción reguladora y normalizadora en casos de aceleración anormal del ritmo. Contrariamente a lo que pasa con los digitálicos, las variaciones de concentración no juegan un papel esencial.

Werschinin (1) ha realizado nuevos experimentos sobre el corazón aislado de rana (método de Williams), para estudiar comparativamente la acción de la adrenalina y de la pituitrina. Estas substancias tienen acción antagónica sobre el corazón, pues la adrenalina estimula las fibras simpáticas y la pituitrina al mecanismo inhibitorio periférico del corazón. Tiene gran importancia en los efectos obtenidos el estado del sistema nervioso cardíaco (experimentos con atropina o hidrato de cloral).

Claude, Porak y Routier (2) han hecho experimentos de electrocardiografía en 6 conejos inyectados en las venas con dosis de 0.0125 a 0.075 de extracto (ver Claude y Baudouin, en Acción cardiovascular general). Se recogían electrocardiogramas cada 30 segundos. Faltó la aceleración inicial que han visto en el hombre. Hubo disociación auriculoventricular, ritmo 2-1; se alargó el intervalo PR (0,"18 en vez de 0,"06), que se triplicó. Hubo luego bradicardia que comenzaba simultánea o sólo consecutivamente a la alteración de la conductibilidad. La disociación aparecía entre el 1º y 2º minuto, luego el block se hacía más leve; hacia los 3 o 4 minutos sólo persistía el alargamiento del intervalo PR; a los 6 minutos no quedaban ya vestigios de la alteración de la conductibilidad. La bradicardia era marcada, los latidos descendían de 250 latidos por minuto a 100, de 90 a 60. La reinyección es inactiva, aun en dosis de 0.10 g. Si se hace una hora después de la primera inyección sólo se observa alargamiento de PR, unos 0,"02. La vagotomía doble no evita la disociación. En un conejo hubo bigeminismo después de la disociación, y continuó con ritmo 1-1 e intervalo PR 3 veces más largo que normalmente.

Hecht y Nadel (3) han hecho también observaciones electrocardiográficas. Opinan que los extractos hipofisiarios poseen una acción estimulante del vago. También está aumentada la excitabilidad de los centros cardíacos subordinados, así como el nudo de Tawara y la parte apical del ventrículo izquierdo. Con la atropina se consigue evitar la bradicardia, por lo que aconsejan su empleo, en dosis de 1|2 a 1 mg. a la madre, para evitar los posibles peligros sobre el corazón fetal. Nos permitimos hacer observar que más peligro puede producir la atropina que el que se pretende evitar y que no tiene importancia.

Beco y Plumier (4) han observado que la Pituitrina debilita los latidos del corazón extraído y disminuye su frecuencia.

Bürgi y Traczewski (5) han estudiado la acción del Pituglandol sobre el corazón de *Rana esculenta* por el método de suspensión. Observaron que las dosis no muy grandes producen aumento de los diástoles auriculares y disminución de los sístoles ventriculares. Han estudiado la asociación con extractos de tiroides o de timo. Opinan que el extracto de cada glándula de secreción interna tiene una determinada acción sobre el corazón.

Rabe (6) ha observado en corazón aislado de gato un refuerzo de actividad y disminución del número de las pulsaciones.

Según Einis (7), en el corazón de rana se observa con pequeñas dosis un ligero aumento de frecuencia y con dosis mayores una disminución; en 2 casos hubo disociación A-V y paro ventricular; en corazones parados la falta de oxígeno produce latidos. En los mamíferos hay disminución de frecuencia, luego un aumento más o menos grande; la altura disminuye marcadamente al principio, luego vuelve a la normal o la sobrepasa.

Asher (8) y sus colaboradores han estudiado la influencia favorable del extracto tiroideo sobre la acción de la adrenalina en corazones aislados de conejos. Pudieron observar que la adrenalina y el pituglandol producen efectos opuestos sobre la frecuencia de los latidos del corazón normal; por lo tanto, ambas sustancias no pueden actuar directamente sobre el músculo cardíaco.

(1) Werschinin N. V., *Antagonismo y sinergia de la adrenalina y Pituitrina.* «Public. de la Universidad Imperial de Tomsk», 1916, LXIV, in «Physiol. Abstr.», 1917, II, 187.

(2) Claude H., Porak R. y Routier D., *La acción del extracto de lóbulo posterior de hipófisis sobre la conductibilidad auriculoventricular,* «C. R. Soc. de Biologie», 3 Mayo 1913, 996.

(3) Hecht A. F. y Nadel V., *Investigaciones experimentales sobre la acción de los extractos hipofisiarios por medio de la electrocardiografía,* «Wiener Klinischen Wochenschrift, 1913, N° 47.

(4) Beco L. y Plumier L. L., *Investigaciones experimentales sobre las acciones fisiológicas cardiovasculares del extracto de lóbulo posterior de hipófisis (Pituitrina) en el perro,* «Acad. Royale de Médec. de Belgique», 31 Mayo 1913.

(5) Burgi E. y Traczewski C. F., *Sobre la acción de los extractos de órganos sobre el corazón,* «Biochemische Zeitschrift», 1914, LXXVI, 417.

(6) Rabe, «Zeitschr. f. Exper. Pathol. u Ther.», XI, 2 (cit. por referencias).

(7) Einis W., *Acción de la Pituitrina y Betaimidazoletilamina (Histamina) sobre el corazón,* «Biochemische Zeitschrift», 1913, LII, 96.

(8) Asher L., *Contribución a la fisiología de las glándulas.*—Richardson H. B., XXV, *Influencia de las secreciones internas, particularmente de la secreción tiroidea y adrenalina sobre el corazón superviviente de mamífero.*—ShigeshiKakehi, *Nuevas investigaciones sobre el corazón superviviente del animal normal y del animal privado de tiroides,* «Zeitschr. f. Biol.», 1916, LXVII, 57-82. 104-128, citado en «Physiologycal Abstracts», 1916. I, 427.

*Acción inicial típica*

Fig. 57 — 1.ª Línea: presión carotídea, 2.ª línea: pulso carotídeo; 3.ª línea: cardiograma, 4.ª línea: neumograma; perro de 11 kgr., cloralosado; inyección de 10 c.³ de decocción acuosa de hipófisis de carnero al 2 %. Tiempo en segundos.

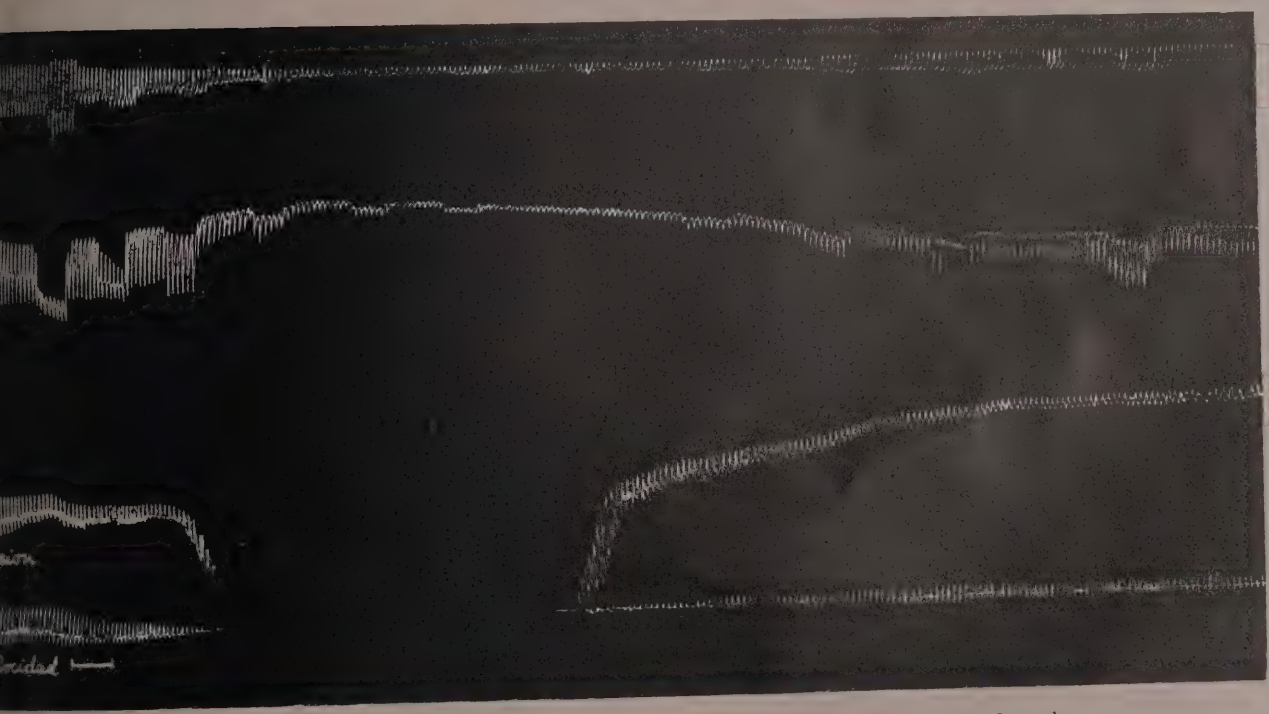



Fig. 58 — Sondaje del corazón en caballo, (Método de Chauveau y Marey), presión carotídea, hemodrograma (según Chauveau), inyección yugular de 12 c.³ de cocimiento al 20 % de lóbulo posterior de hipófisis de novillo, desalbuminado por acetato básico de plomo, etc.

Según Müller (1), la pituitrina disminuye la capacidad del ventrículo derecho, que es mejorada en cambio por la digital, alcanfor y fisostigmina.

## Investigaciones personales

La inyección venosa de los extractos hipofisiarios en perros y conejos produce un debilitamiento inicial de las pulsaciones cardíacas, que van enrareciéndose y haciéndose pequeñas, sin llegar al paro; a veces hay algunas contracciones frecuentes intercaladas. Estos fenómenos son la causa de la hipotensión arterial primera ya descripta. Luego aumenta rápidamente la intensidad de las contracciones y sube la presión de una manera casi brusca, hasta sobrepasar generalmente, con buenos extractos, el nivel inicial. Sigue luego el período de grandes pulsaciones reforzadas y bradicardia, entrecortado por períodos breves de pulsaciones pequeñas y aceleradas. Algunos minutos después comienza a romperse la uniformidad de la serie de pulsaciones grandes, por la aparición de bi o trigeminismo regular o irregualr. Luego, poco a poco se produce la normalización.

El trazado ofrece singulares semejanzas con el que se obtiene por estimulación del nervio neumogástrico.

Un punto sobre el que he insistido ya en 1911, y que ha estudiado luego Biedl, es que si los sístoles han aumentado en duración e intensidad, hay también un refuerzo de la dilatación diastólica.

Como hemos dicho oportunamente, la acción cardíaca de los extractos se consigue aun después de cortar ambos vagos y depresores o de la atropinización profunda. Pero conviene advertir que se necesitan dosis mayores y que aun así el efecto puede fallar o ser incompleto. El no haber empleado dosis suficientes o extractos bastante activos explica, a mi juicio, los resultados discordantes de Livon, Garnier y Thaon, Beco y Plumier, etc. En cambio, Oliver y Schafer, Howell, Cyon, etc., han obtenido resultados iguales a los que he conseguido después de ellos.

Procurando analizar el mecanismo de la acción cardíaca, he realizado experimentos en caballos, perros, conejos y ranas.

Los experimentos en caballo, en número de 3, fueron realizados con inscripción gráfica de los latidos por las sondas cardiográficas de Chauveau y Marey.

En un primer experimento, sondando las 4 cavidades (sección bulbar, tórax abierto, respiración artificial) observé, después de la inyección, que había una disminución casi inmediata y simultánea de la intensidad de las contracciones de las aurículas y ventrículos de ambos lados; luego volvían a recuperar progresivamente su intensidad, mucho antes en el corazón izquierdo que en el derecho; algunos minutos después sobrepasaron su vigor inicial. No hubo alteraciones de ritmo, la frecuencia no varió al principio y disminuyó recién al reforzarse los latidos.

En el segundo experimento (ver fig. 58) se inscribieron las contracciones del corazón derecho, la presión y el pulso carotídeo. Se observó disminución de la fuerza de los latidos, caída de la presión arterial, desaparición del pulso. Bien pronto fué aumentando progresivamente la intensidad de las contracciones del corazón derecho, aunque la presión arterial ascendió más rápidamente y el pulso se normalizó. Luego todas las contracciones se reforzaron. En este caso hubo 2 veces trigeminismo de origen sinusal.

El tercer experimento (ver fig. 59-67) dió resultados muy curiosos. Poco después de la inyección comenzaron las primeras modificaciones: la aurícula continuó latiendo con su ritmo normal, pero sus latidos aumentaron casi bruscamente de intensidad y tomaron en seguida la forma ventricular (fig. 60). En el ventrículo, casi bruscamente, las elevaciones correspondientes al sístole se achicaron hasta concluir por desaparecer, mientras que se observaron ondas sincrónicas con las auriculares, las que aumentaron considerablemente de intensidad. Como puede verse en los trazados adjuntos, cuyos índices fueron cuidadosamente hechos, se instaló entonces un ritmo curioso: aurículas y ventrículos latían sincrónicamente con el ritmo auricular inicial. La onda ventricular correspondía a una contracción y no a la simple repercusión de la onda auricular, pues comprobamos, empujando la sonda metálica ventricular izquierda, puesta en su sitio, pero sin hacerla inscribir, que a cada levantamiento del trazado había claramente un impulso de la sonda hacia arriba, empujada por la pared pulsante del ventrículo izquierdo. Recién a los 10 minutos comenzó a notarse en la mitad de la onda ventricular una pequeña ondulación que fué creciendo en los trazados sucesivos hasta tomar los caracteres, la forma, la altura y la preponderancia de la contracción ventricular típica. Siguió luego un período de media hora de grandes pulsaciones reforzadas (fig. 67). La explicación del ritmo auricu-

(1) Müller H., *Un nuevo método para medir la capacidad del ventrículo derecho y su modificación por medicamentos*, «Arch. f. exp. Path. u. Pharm.», 1917, LXXXI, 219, cit. según «Physiol. Abstr.», 1917, II. Nos. 8-9. 483. 1914.

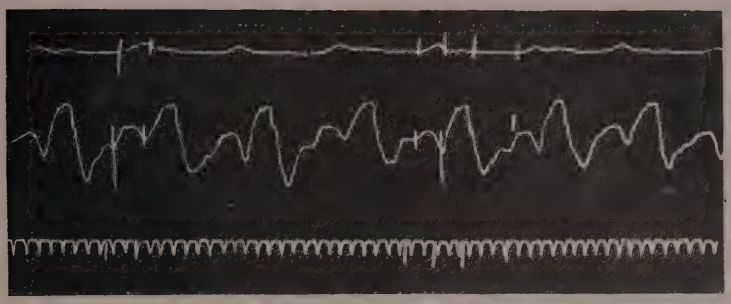



Fig. 59 — Caballo N.º 3 Cardiograma normal (segun Chauveau y Marey).

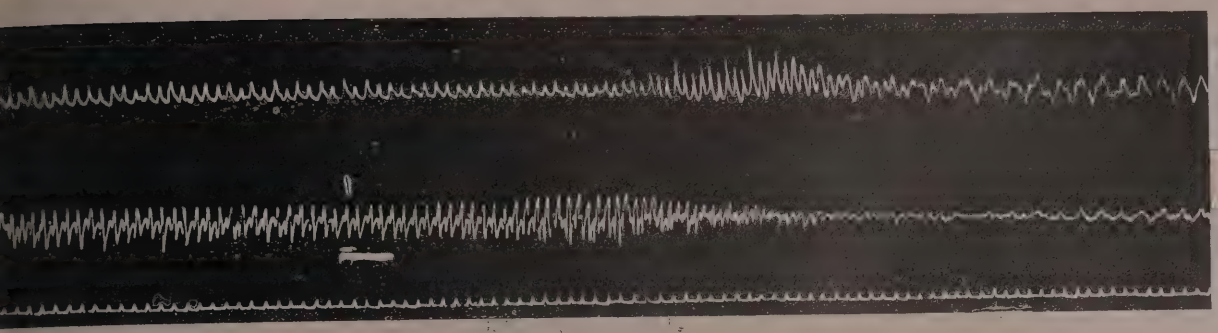



Fig. 60 — Continuación del gráfico anterior; inyección de 8 c.³ de cocimiento de lóbulo posterior al 20 % (por la yugular).

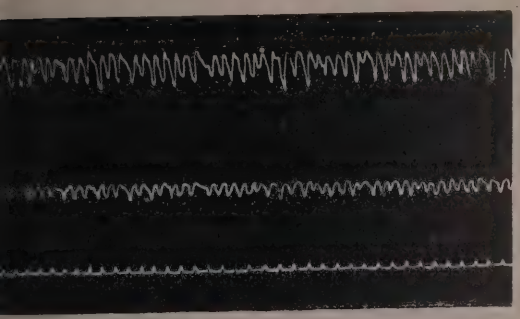


Fig. 61 — Continuación del gráfico anterior.

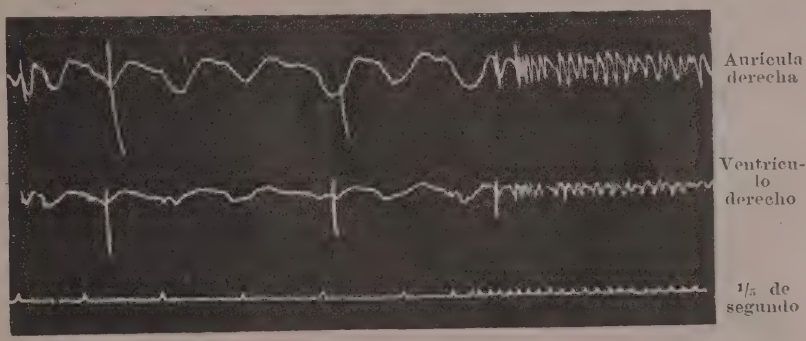



Fig. 62 — Continuación.

Fig. 63 — A los 9'-12' de la inyección.

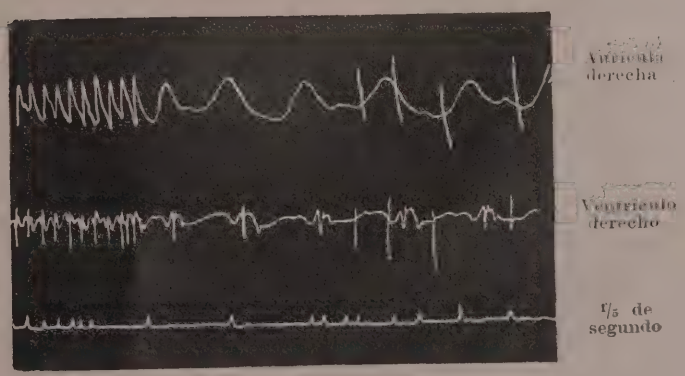



Fig. 64 — A los 16'.

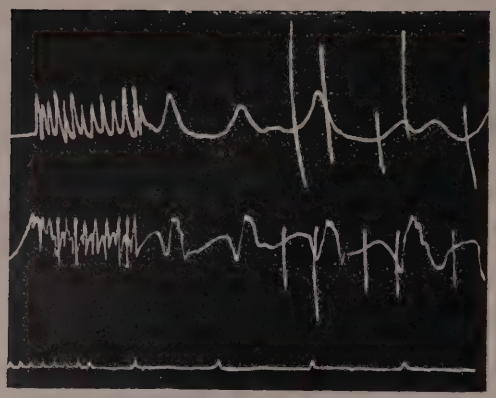


Fig. 65 — A los 20'.

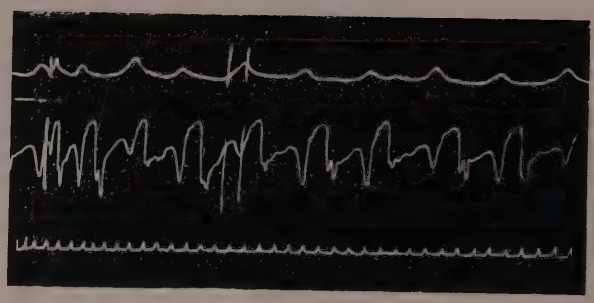


Fig. 66 — A los 28'.

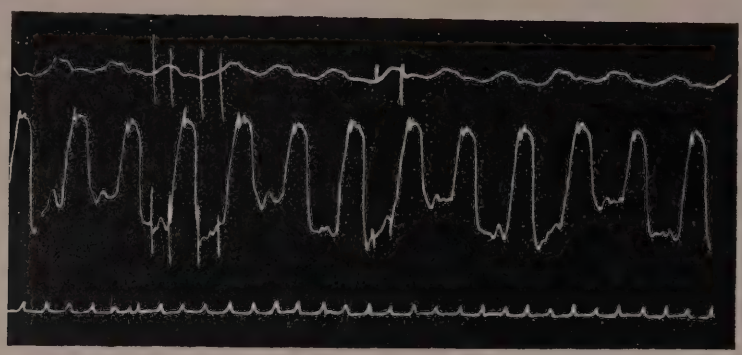



Fig. 67 — A los 35 minutos; grandes pulsaciones reforzadas.

*Electrocardiogramas de conejo.*

Derivación Exófago-Recto — Galvanómetro Cambridge — Tiempo en décimas de segundo.

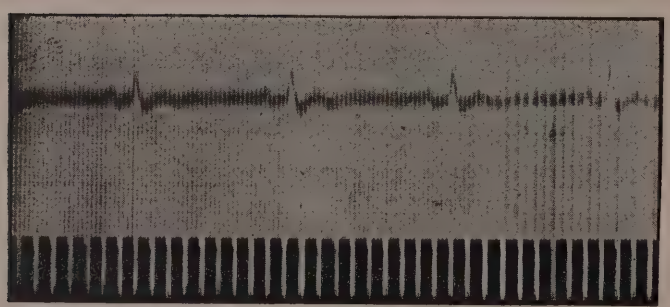


Fig. 68 — Gráfico 1.° normal.

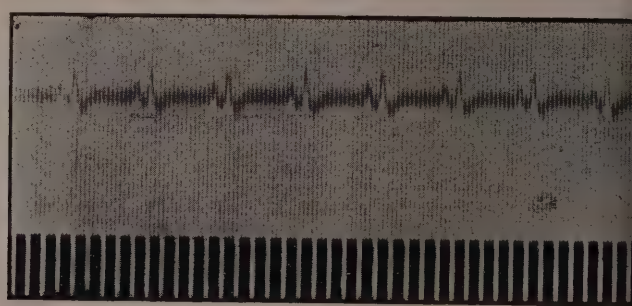


Fig. 68 — Gráfico 2.° A los 25" de una inyección venosa de 1 de cocimiento de lóbulo posterior, al 20 %.

*Electrocardiograma de conejo*

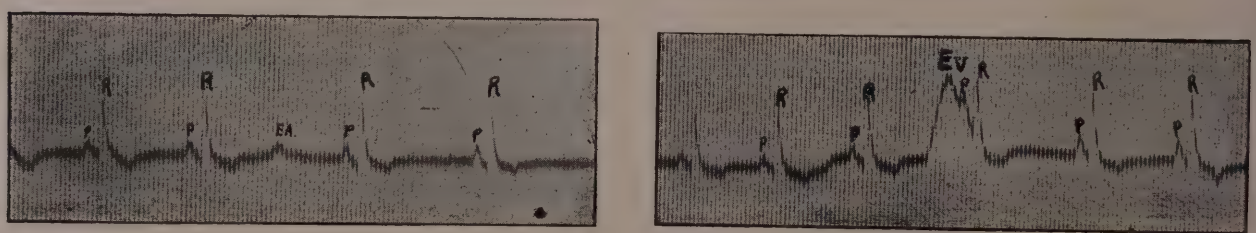



Fig. 69 — A los 30"-35" de la inyección de 1 c³ de cocimiento de lóbulo posterior H. 20 % — Bradicardia, En E A una extrasístole auricular; hay refuerzos de P; en E V una extrasístole ventricular de origen basal o ventricular derecho (habitualmente son del izquierdo o de la punta). Tiempo en décimas de segundo.

lar observado es bastante difícil. Parece ser un ritmo nodal. De la exactitud rigurosa de la descripción son prueba evidente los trazados adjuntos.

Los resultados de los experimentos en perros, con inscripción separada de aurículas y ventrículos, coinciden con la descripción que hemos hecho al principio de este capítulo.

Para un análisis más íntimo de los cambios cardíacos he recogido algunos electrocardiogramas de 6 conejos y 2 perros, en el Laboratorio de Física de la Facultad de Medicina (Prof. Lanari), con la eficaz y amable ayuda del doctor V. Tedeschi, jefe de trabajos prácticos. En dos casos se inscribió el cardiograma mecánico junto con el eléctrico (galvanómetro de cuerda, electrodos: barras de plata en exófago y recto). Se inyectaron 0.5 a 3 $c^3$ de coc. de lóbulo posterior al 20 o|o. Resumiendo mis comprobaciones, para ser breve, he observado: en seguida después de la inyección, el número de latidos disminuyó; la forma de las elevaciones no se modificó en 6 casos (4 conejos y 2 perros), en un conejo hubo un corto período de fibrilación auricular de 15", en otro conejo hubo disminución de la altura de R. Durante el período de disminución de la fuerza de latidos (cardiograma mecánico) las contracciones aparecen cada vez más separadas, el ritmo puede descender a la mitad. La elevación P se hace más alta que antes. Los intervalos PR y RT están aumentados, pero en proporción con la bradicardia: es como si se hubiera recogido el gráfico del principio con una velocidad doble. No debe, pues, en justicia, hablarse de un fenómeno de block. No he notado block verdadero, disociación auríeulo-ventricular, como describen Claude, Porak y Routier. En cambio, he visto fibrilación auricular pasajera en un caso. En varios gráficos, en el período de bradicardia aparecieron algunos extrasístoles auriculares y ventriculares, pero muy pocos. Durante el período de bradicardia hubo arritmia sinusal. La bradicardia misma era también sinusal, como también algunas series de 3 o 4 pulsaciones aceleradas que la entrecortaban. Al reforzarse las contracciones, los 3 accidentes PRT están aumentados de amplitud. A cada momento y en verdaderas series aparecen extrasístoles ventriculares, en dirección opuesta a R, como si nacieran de la punta o del ventrículo izquierdo (recuérdese que las bradicardias predisponen siempre a la extrasistolia). Algunas series de extrasístoles ventriculares eran bigéminas. A todo esto, el ritmo auricular seguía normal.

Según eso, hay en resumen: durante el período inicial, bradicardia sinusal con alargamiento proporcionado de los espacios PR y RT, sin block; aparición de algunas raras extrasístoles auriculares o ventriculares; durante el período de refuerzo: aparición de series de extrasístoles ventriculares apicales o de origen ventricular izquierdo. El ritmo auricular sigue normal.

Finalmente, he experimentado con corazón aislado de conejo (aparato de Pachón) y con fragmentos irrigados de miocardio de perro.

En perros he empleado el método de Porter. Con adición de 10 o|o de cocimiento al 10 por ciento de lóbulo posterior en Ringer-sangre desfibrinada he visto aumentar la altura de los latidos y el tono muscular, luego había disminución de amplitud y de tono.

En la rana he inscripto las contracciones del corazón *in situ* con el método de suspensión, amplificando los latidos, y con palanca y peso bien graduados, de modo que el corazón no sufriera variaciones ni demostrara fatiga. Casi siempre inmovilizaba las ranas por destrucción del sistema nervioso o por inyección de curare. Los solutos de hipófisis, casi siempre cocimientos al 1 o 2 o|o, eran inyectados por la vena abdominal en dosis de una, dos o tres o más gotas. Los resultados que he obtenido están perfectamente ilustrados por los gráficos que acompaño.

La inyección intravenosa era eficaz y producía efectos típicos, ya con una gota de cocimiento al 1 o|o de lóbulo posterior de hipófisis de buey. Sólo por la mala calidad de los extractos que han empleado, se explica que algunos autores pudieran negarlos.

Inmediatamente después de la inyección se eleva rápida y progresivamente la línea inferior del trazado, y casi en seguida comienza a aumentar en forma de escalera la altura de los sístoles. Aquí, como con los músculos lisos, se observa que cuando el tono ventricular asciende mucho, la amplitud crece menos; hay como una especie de tendencia a la contractura. La amplitud persiste 10, 15, 20 o más minutos (con 2 o 3 gotas de cocimiento al 1 o|o de lóbulo posterior) y decrece muy lentamente. La línea inferior, después de su ascenso rápido, va decreciendo también en forma progresiva y paulatina.

La frecuencia del corazón aumenta y se precipitan tanto las contracciones de los diferentes segmentos, que en los gráficos sólo es visible el sístole ventricular que enmascara al sístole auricular, cuya fuerza también ha aumentado en realidad, observándose que la intensidad de las contracciones auriculares y sinusales es verdaderamente extraordinaria. La aurícula se dilata mucho, pero el ventrículo empalidece fuertemente en los sístoles y se relaja menos completamente que antes.

Si las dosis son muy fuertes, 5 gotas de cocimiento al 2 o 3 o|o, 2 o 3 gotas del cocimiento al 5 o|o, se suele ver al principio un descenso de altura de las contracciones y del tono, llegando a veces a producirse contracciones muy pequeñas; luego aumenta el tono, la duración de los sístoles, que a veces toman forma de meseta, los latidos

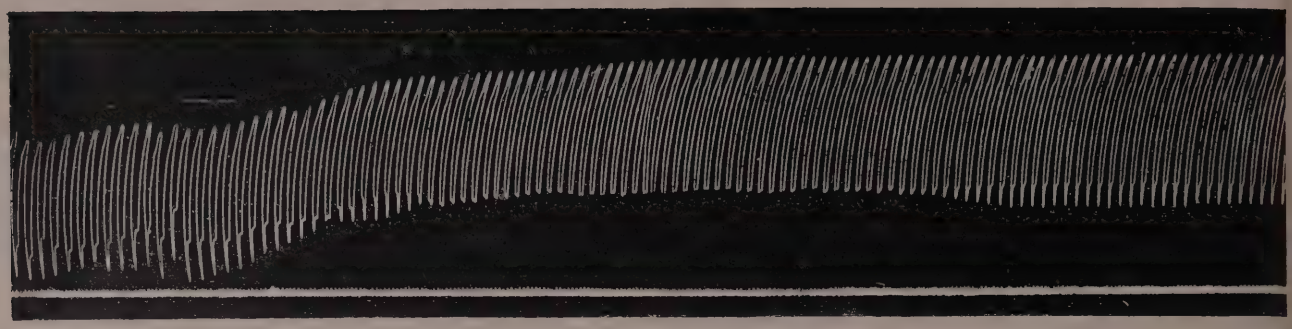


Fig. 70 — Cardiograma de rana, *Leptodactytus ocellatus*, 60 gr. Método de suspensión. Raya blanca: inyección por la vena abdominal de 3 gotas de decocto de lóbulo posterior de hipófisis de buey al 3 % en solución de cloruro sódico al 7 %. — Tiempo en quintos de segundos.

Fig. 71 — Cardiograma de rana. *Leptodactylus ocellatus*, 65 gr. Método de suspensión. Raya blanca: Inyección por la vena abdominal de 5 gotas de decocto de lóbulo posterior de hipofisis de buey al 3 % en solución de cloruro sódico al 7 % — Tiempo en segundos.

Fig. 72 — Cardiograma de rana, *Leptodactylus ocellatus*, 77 gr. Método de suspensión. Raya blanca: Inyección por la vena abdominal de 5 gotas de decocto al 2 % de lóbulo posterior de hipófisis de buey en solución de cloruro sódico al 7 %.

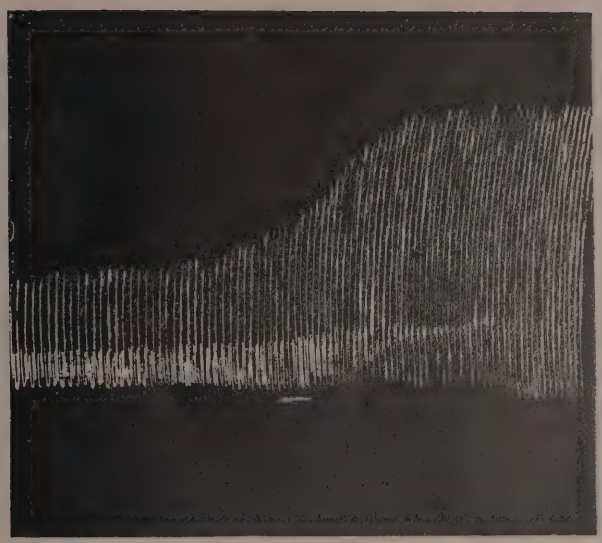


Fig. 73 — Cardiograma de rana, *Leptodactylus ocellatus*, 80 gr., método de suspensión; línea blanca: inyección por la vena abdominal de 3 gotas de decocto al 3 % de lóbulo posterior de hipófisis de buey en solución de cloruro sódico al 7 ‰.

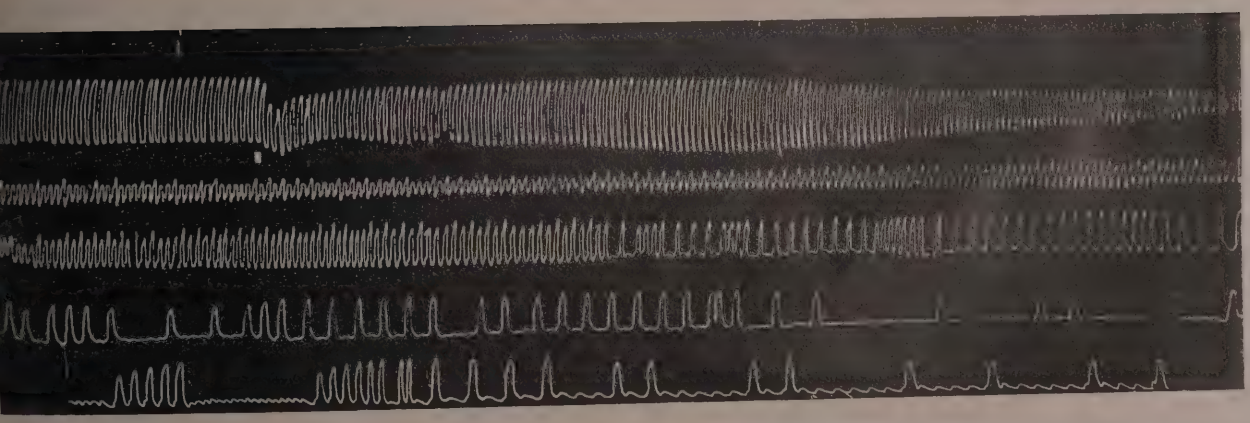
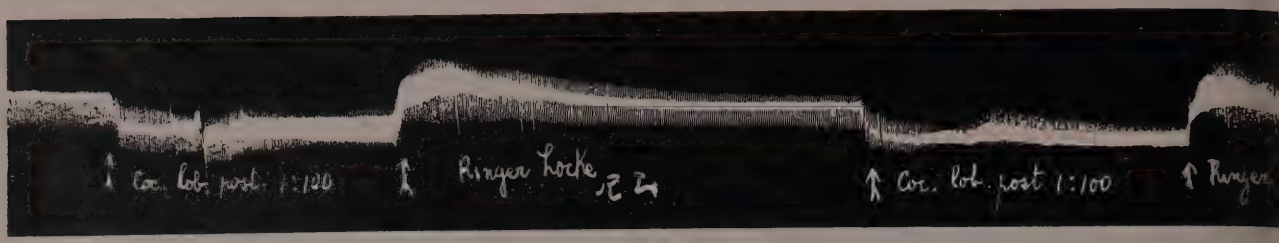
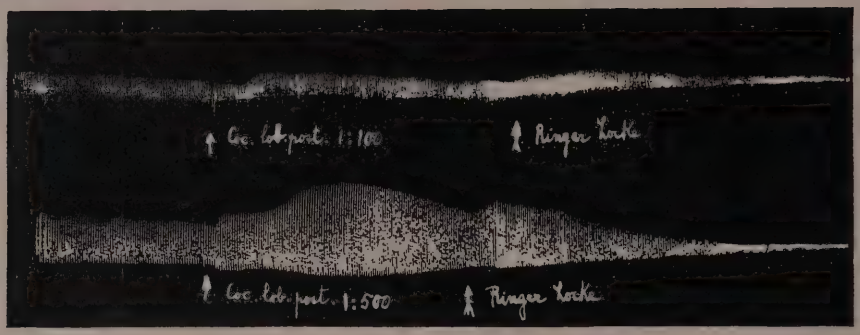
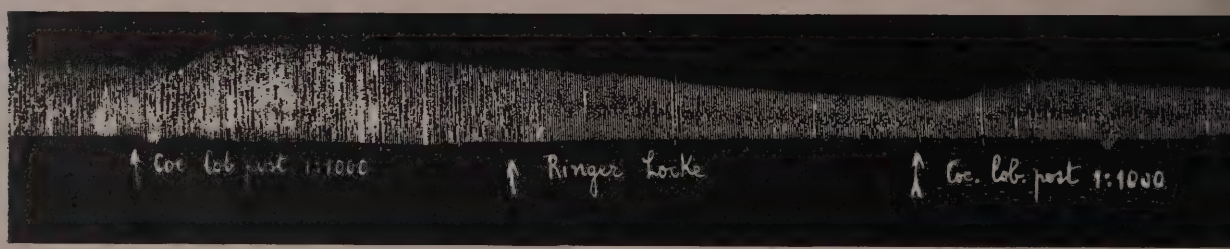


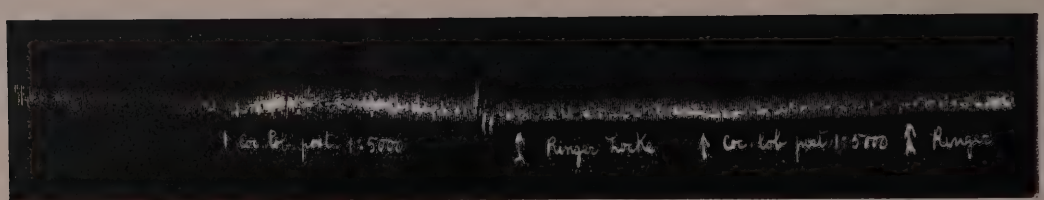
Fig. 74 — Cardiograma de rana, *Leptodactylus ocellatus*, 115 gr., método de suspensión; línea blanca: inyección por la vena abdominal de 10 gotas de decocto al 2 % de lóbulo posterior en solución de cloruro sódico al $\frac{1}{7}$ ‰.

*Fig. 75 — Perfusión* in situ *del corazón de rana* (Leptodactylus ocellatus)







aumentan. Con esas dosis, a veces, o con otras mayores aparecen al fin intermitencias, bi o trigeminaciones, las aurículas siguen latiendo normalmente; luego las intermitencias aumentan y se produce la muerte. Dosis aun más fuertes pueden matar bruscamente al corazón.

Cuando una primera dosis es fuerte, la reinyección resulta inactiva, mientras que si es menor, se obtiene efecto, pero atenuado.

Ultimamente, C. Flores, por mi consejo, ha vuelto a estudiar la acción del cocimiento de lóbulo posterior de hipófisis sobre el corazón de rana perfundido *in situ*. La irrigación se hacía por 2 frascos de Mariotte conjugados; calibrados de modo que dieran igual rendimiento, uno con Ringer solo (isotónico para rana), el otro con dilución hipofisiaria en Ringer. La cánula aferente se introducía en la vena cava, fuertemente ligada, la aorta se ligaba también; el líquido salía por un agujero de la punta del ventrículo y bañaba por fuera al corazón.

Con soluciones fuertes, menos de 1 o|o y a veces hasta 1 o|o, hubo disminución de amplitud de las contracciones, dilatación cardíaca y aumento de los diástoles; luego depresión y paro. Al lavar con Ringer, efectos contrarios; a veces paro cardíaco muy poco después.

Con soluciones desde 1:100 hasta 1:5000 había aumento de la amplitud cardíaca, con número igual de latidos o poca disminución. El tono ventricular aumentado, el tamaño disminuído, con mayor o menor tendencia a la contractura; pero las aurículas se dilataban, dando grandes diástoles. A estos efectos auriculares se debe que la curva obtenida por el método de suspensión no indique siempre el aumento de tono ventricular.

Al irrigar con Ringer solía haber una disminución compensadora de la altura de los latidos, leve y pasajera con soluciones débiles, intensa con títulos mayores de concentración.

## Discusión general y resumen

La acción cardíaca de los extractos hipofisiarios es diferente en la rana y en los mamíferos. En la rana, en dosis no excesiva, produce elevación del tono ventricular, aceleración cardíaca, refuerzo de las contracciones. Estos efectos tienen semejanza con los que hemos señalado en los músculos lisos y estriados. Resulta probable que la elevación del tono se deba a una acción directa sobre el músculo. El refuerzo puede explicarse por la misma causa, especialmente teniendo presente que cuando la elevación del tono es muy fuerte, el aumento de amplitud de las contracciones resulta menor que cuando el tono crece menos, lo mismo que suele verse en los órganos musculares lisos con ritmo automático. La causa de la aceleración puede explicarse lo mismo miogénica que neurogénicamente.

La acción cardíaca en los mamíferos es sobre todo periférica, ya que puede obtenerse cortando los vagos o atropinizando fuertemente al animal, aunque la atropina es antagonista en cierto grado. Si bien en fragmentos de corazón aislado y supervivientes, he visto aumento del tono, como si dependiera de una acción muscular directa, en el corazón *in situ* hay aumento del volumen de la amplitud diastólica, como lo he señalado y lo ha confirmado Biedl.

Aunque el neumogástrico no es indispensable para la producción de estos efectos, desempeña con todo un rol importante, ya sea porque sume su acción propia a la intracardíaca, ya sea manteniendo el tono de los mecanismos intracardíacos inhibidores. Prueba de ello es que seccionando el neumogástrico es necesario aumentar las dosis de extracto para que éste sea activo, pues de lo contrario suele fallar el efecto cardíaco de la inyección.

No he observado disociación aurículo-ventricular. Durante la depresión inicial de la acción cardíaca hubo bradicardia con alargamiento proporcionado de los tiempos de la revolución y sin fenómenos de block.

Durante el refuerzo hay salvas de extrasístoles con o sin bi y trigeminismo. Suele haberlas, por otra parte, en otros casos de bradicardia.

En la acción sobre el corazón de los mamíferos hay una excitación de los mecanismos moderadores intracardíacos.

CAPITULO VIII

# ACCIÓN SOBRE LA SANGRE

Se ha estudiado la influencia de los extractos hipofisiarios sobre la coagulación sanguínea, la fórmula hematológica, la glicemia, la adrenalinemia.

*Coagulación sanguínea*

E. Weil y G. Boyé (1) han señalado que el extracto de lóbulo posterior hipoficiario favorece la coagulación de la sangre *in vitro*, mientras que carece de acción el extracto del lóbulo anterior. Ch. Livon (2) ha observado que después de inyectar solutos hipofisiarios, especialmente los de lóbulo posterior, producíase con frecuencia la coagulación en la cánula de presión arterial cuando recogía trazados. Esto pude confirmarlo (3). A la influencia favorecedora de la coagulación del extracto, añádese la de la depresión sanguínea inicial que sigue a su inyección, pues sabemos que el descenso de tensión favorece la formación del coágulo.

Más tarde Herry (4), en un estudio comparativo entre la acción de los extractos hechos con órganos frescos y secos, llega a la conclusión, también para la hipófisis, de que corrigen mejor y más pronto la coagulación (facilitándola) los extractos frescos que los secos.

Gargiulo (5) ha comprobado que la paratiroidina ayuda a la coagulación más poderosamente que la hipofisina (extractos).

Se han hecho aplicaciones terapéuticas de esta acción, por Anosoff (6), por ejemplo, y Weil (7) ha insistido últimamente en el posible rol de esta propiedad en los efectos benéficos de la medicación hipofisiaria en las hemóptisis.

El extracto alcohólico de la hipófisis, cuyo contenido graso y lipóidico es tan abundante, obra como citozima muy activa, según he comprobado.

Algunas reflexiones me parecen aquí oportunas. Conviene recordar que los extractos frescos de todos los órganos, sobre todo si estos contienen muchos lipoides, producen la aceleración de la coagulación. Paréceme atrevido hablar como Gargiulo, basado en estos experimentos, de una influencia de las secreciones internas sobre el poder coagulante de la sangre.

(1) Weil E. y Boyé G., *Acción de la hipófisis sobre la coagulación*, «C. R. Soc. de Biol.», 1909, 428, Méd. des Hôp.», 22 Octubre 1909. — Weil P. E., *A propósito de la comunicación de Rist: «Tratamiento de las hemóptisis por el extracto de lóbulo posterior de hipófisis por vía venosa.»*, «Soc. Méd. des Hôpitaux», 18 Abril 1913, 783.

(2) Livon Ch., *Acción diferente de los lóbulos de la hipófisis sobre la sangre del perro*, «C. R. Soc. de Biol.», 1909, 618.

(3) Houssay B. A., *Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios*, «Tesis de Buenos Aires», 1911,

(4) Herry, *Extractos de hipófisis y coagulación*, «C. R. Soc. de Biologie», 1910, I, 603.

(5) Gargiulo G., *Influencia de las secreciones internas sobre el poder coagulante de la sangre* (1.ª nota) *Hipofisina y paratiroidina*, «Bollettino de la Soc. Eustachiana», año VII, f. 6, p. 1-26, Noviembre-Diciembre 1910; An. in «Revue Neurol.», 1911, II, 93.

(6) Anosoff, *Contribución al estudio del tratamiento de las hemorragias en los ictéricos*, «Soc. de los cirujanos de Moscow», 24 Mayo 1914, in «Presse Médicale», 1914, N.º 61, 595.

(7) Weil, *A propósito de la comunicación de Rist: «Tratamiento de las hemóptisis por el extracto de lóbulo posterior de hipófisis por vía venosa.»*, «Soc. Méd. des Hôpitaux», 18 Abril 1913, 783.

*Variaciones de la fórmula sanguínea*

He hallado pocas publicaciones sobre este asunto.

Delille (1) ha hecho numerosos exámenes de sangre en sus conejos tratados (ver Toxicidad). No ha encontrado disminución del número de hematies; en algunos casos hubo crisis de hiperglobulia al principio del tratamiento. Ha visto variaciones numerosas, pero leves del número de leucocitos y de sus proporciones respectivas, pero no ha podido sacar ninguna conclusión determinada.

Bertelli, Falta y Schweeger (2) han experimentado con pituitrina infundibular y con pituitrina glandular (Parke Davis). Con Pituitrina infundibular obtuvieron como resultados inmediatos a la inyección, aunque no fueron siempre claros:

En una primera etapa, leucopenia con disminución relativa y absoluta de polinucleares neutrófilos en la sangre periférica, con aumento relativo absoluto de linfocitos y mononucleares grandes y disminución de los eosinófilos. Durante esta leucopenia hay en la sangre capilar del hígado una leucocitosis polinuclear aneosinofílica. Después de algún tiempo tiene lugar una transformación de la fórmula y los polinucleares vuelven a predominar, mientras que los eosinófilos desaparecen. La leucopenia puede progresar todavía, pero en la mayor parte de las observaciones sobreviene una hiperleucocitosis. Inmediatamente después de la inyección aumenta considerablemente el número de eritrocitos, y el valor de la hemoglobina, que puede crecer hasta 31 horas, luego baja; en los casos observados más tiempo hay una disminución ulterior. La pituitrina glandular tiene poca acción y ella es comparable a la de la colina. Los autores catalogan la pituitrina infundibular en el grupo de las substancias que aumentan el tono en los órganos terminales de los nervios autónomos.

Austoni y Tedeschi (3) compararon la acción inmediata de las inyecciones de los extractos suprarrenal e hipofisiario, y el efecto de las inyecciones continuadas. Con extracto hipofisiario al 1|5, la hemoglobina va bajando sin que descienda el número de glóbulos rojos. Hay leucocitosis, al principio polinuclear, más tarde de gruesos mononucleares y eosinófilos. Estos efectos son más marcados al principio y luego van atenuándose. En seguida después de la inyección hipofisiaria aumentan los leucocitos y eritrocitos, que son lanzados a la circulación por la constricción de los pequeños vasos.

Según Santulli (4), en el lóbulo posterior de la hipófisis existe una substancia que tiene notable acción sobre la sangre. Al principio estimula la actividad de los órganos hematopoiéticos. Después de las primeras inyecciones aumentan los glóbulos rojos y blancos, pero más tarde disminuyen los eritrocitos, mientras que los glóbulos blancos se mantienen siempre por encima de la normal. Se observan notables alteraciones de los elementos morfológicos. En gran parte de los casos hay poiquilocitosis, glóbulos rojos nucleados (1 a 3 por campo), eritrocitos en degeneración basófila (2 a 6 por campo). Los glóbulos blancos se conservan mejor; en algunos hay picnosis y cariolisis. Estas alteraciones se notan pronto, existen ya a las 6 horas después de la inyección de los extractos.

En un trabajo reciente Ciovini (5), estudió la influencia de las extirpaciones de glándulas endócrinas y de la inyección de sus extractos sobre la leucocitosis y polinucleosis producida en los cobayos durante el envenenamiento con $CO^2$. Si se ha extirpado la hipófisis sola, falta la leucocitosis por $CO^2$, aunque hay polinucleosis; pero reaparece la reacción normal al $CO^2$ después de inyectar extracto hipofisiario (Endohipofisina, Milán) a los animales operados. La endohipofisina no produce tal reacción en los animales normales, estén o no en presencia del $CO^2$ La extirpación de las suprarrenales anula toda reacción. La supresión simultánea de hipofisis y tiroides produce efectos iguales a los de la extirpación suprarrenal.

Bieling (6) ha comprobado que el extracto de lóbulo anterior produce mononucleosis y una leucopenia relativa.

Según Kozawa Shuzo (7), la Pituitrina no modifica la permeabilidad de los eritrocitos.

No he hecho investigaciones sobre estos asuntos.

(1) Delille A., *La hipófisis y la medicación hipofisiaria*, Tesis de Paris, 1909.

(2) Bertelli G., Falta W. y Schweeger O., *Acción reciproca de las glándulas de secreción interna*, «Zeitschrift f. Klin. Mediz.», 1910, p. 23.

(3) Austoni y Tedeschi, *Estudio sobre los efectos de las inyecciones de extracto hipofisiario y de extracto suprarrenal sobre la sangre*, «Il Policlínico (sez. Chirurgica)», 1910, xvii.

(4) Santulli, *Acción de los extractos de hipófisis sobre la composición de la sangre*, «Il Policlínico», 1910, fsc. 34, 1073 (sez. prat.).

(5) Ciovini M., *Leucocitos circulantes por modificaciones de los gases de la sangre e hipófisis, tiroides y bazo*. «Arch. di Farmacol. sperim. e Scienze affini», 1916, xx, 38, y 321.

(6) Bieling R., *Influencia de extractos de glándulas endócrinas sobre el recambio mineral y la fórmula sanguínea de mamones raquiticos*, «Biochemische Zeitschrift», 1914, 95, lxiii.

(7) Kozawa Shuzo, *Contribución al conocimiento del comportamiento particular de los glóbulos rojos*, «Biochem. Zeitsch.», 1914, lx, 231.

*Modificaciones de la glicemia*

Se encontrará un resumen de los trabajos concernientes en el capítulo "Acción sobre el metabolismo".

*Modificaciones de la adrenalinemia*

Según Ott y Scott (1), la inyección venosa en gatos, de los cocimientos de tiroides, paratiroides, timo, lóbulo posterior hipofisiario, pineal, páncreas, ovario y testículo producirían un aumento de adrenalina sanguínea; pues después de la inyección, la sangre desfibrinada de la vena cava, diluída en líquido de Ringer, producía la relajación del intestino aislado de conejo (reactivo biológico de la adrenalina). Estos experimentos han sido criticados por Gley y Quinquaud (2).

Según Porak (3) los productos hipotensores de la hipófisis aumentan el rendimiento de las venas suprarrenales y el tenor de la sangre venosa en adrenalina. Ya desde el primer minuto hay aumento de la sangre que pasa por las venas suprarrenales, y el poder hipertensor de dicha sangre está levemente aumentado.

Hoskins y Mc Peek (4) han demostrado que la ligadura previa de los vasos suprarrenales no disminuye la acción que produce la inyección de los extractos hipofisiarios.

Gabastou (5) ha observado un aumento del poder vasoconstrictor del suero de parturientes inyectadas con extracto de hipófisis; pero como este es constrictor no es posible deducir que haya aumento de adrenalina, como supone dicho autor.

*Variaciones de los fermentos sanguíneos*

Watanabe (6), administrando *ab ore* tabletas de hipófisis (2 conejos) o inyectando pituitrina (1 conejo con 0,25 $c^3$ y otro con 0,4 $c^3$), no observó modificaciones del poder diastásico de la sangre, pero hubo aumento de la glucosa.

(1) Ott J. y Scott J. C., *La acción de los extractos glandulares sobre la cantidad de epinefrina de la sangre*, «The Journ. of Pharmacol. and Exper. Therap.», 1912, III, 625.

(2) Gley y Quinquaud, *Acción del extracto tiroideo y en general de los extractos de órganos sobre la secreción suprarrenal*, «Arch. Internat. de Physiol.» 1914, XIV, 152.

(3) Porak, *Modificaciones de la sangre de las venas suprarrenales después de la inyección de venenos cardiovasculares*, «C. R. Soc. de Biol.», 27 Diciembre 1913.

(4) Hoskins y Mc Peek, *¿Es debido el efecto presor de la pituitrina a una estimulación suprarrenal?*, «The Americ. Journ. of Physiol.», 1913, XXXII, 241.

(5) Gabastou, *Las glándulas suprarrenales en el embarazo normal y patológico*, «La Prensa Médica Argentina», 1915. N.º 27, 346.

(6) Watanabe C. K., *Estudios sobre diastasas animales*, «American Journal of Physiology», 1917, XLV, N.º 1, 31.

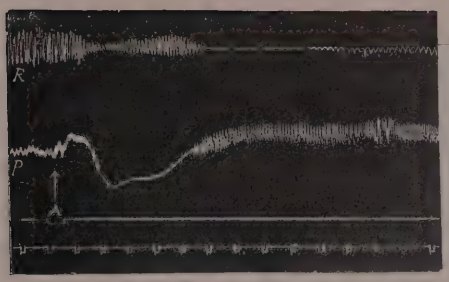



Fig. 76—Presión P y respiración R. En A inyección de 1,5 mgs. de precipitado fosfotúngstico de solución hipofisiaria desalbuminada. — (Führer).

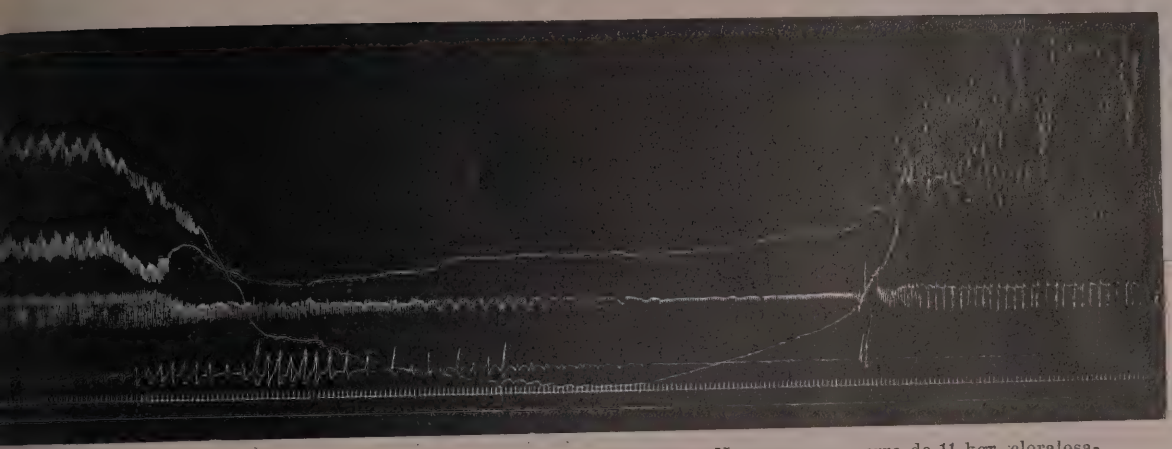



Fig. 77 — Presión carotídea. Esfigmograma carotídeo, Cardiograma, Neumograma; perro de 11 kgr. cloralosado; inyección de 10 c.³ de decocto acuoso de hipófisis de carnero, al 2 %

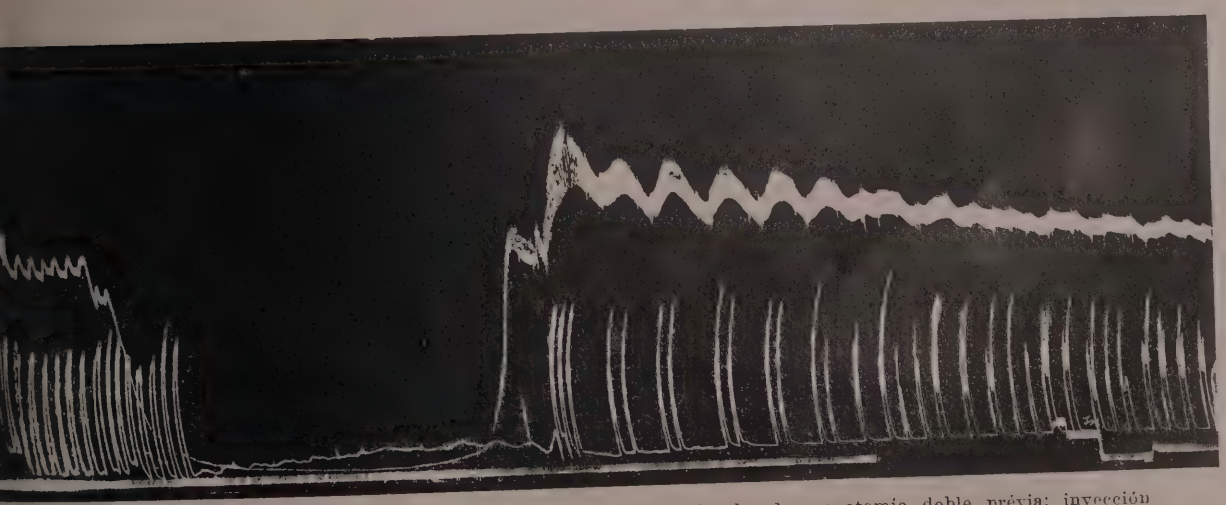



Fig. 78 — Presión carotídea, neumograma; perro 11 kgm. cloralosado, vagotomía doble prévia; inyección safena de 2 c.³ de extracto infundibular de Burroughs Wellcome, (macerado al 20 % de lóbulo posterior).

CAPITULO IX

# ACCIÓN SOBRE LA RESPIRACIÓN (1)

La acción que ejercen los extractos hipofisiarios sobre los centros nerviosos y especialmente sobre los centros respiratorios, ha sido poco estudiada.

Mairet y Bosc (2) vieron en conejos, al 1|4 de hora, aceleración del ritmo; a la hora, respiración dificultosa y entrecortada.

Etienne y Parisot (3) mencionan la existencia de "perturbaciones respiratorias" y Renon y Delille (4) de aceleración violenta. Lockhart Mummery y Legge Symes (5) observaron que, en algunos casos, una primera inyección de extracto de lóbulo posterior producía una diminución temporaria y generalmente ligera de la respiración, que raramente llegaba al paro completo. Parisot (6) observó a menudo dispnea y con dosis fuertes diminución y luego aceleración del ritmo. Schwarz (7) comprobó dispnea en conejos. Dunan (8) observó en conejos: 1º aceleración, 2º enrarecimiento, 3º paro de la respiración, 4º respiración normal; en algún caso observó respiración periódica de Cheyne Stokes.

La acción respiratoria ha sido descripta por mí en 1911 (9), antes de la publicación de Dunan, en los siguientes términos:

"En los conejos inyectados con dosis tóxicas o casi tóxicas, he observado así la cronología de los fenómenos: convulsiones, descenso ulterior de presión sanguínea, con persistencia de latidos. Cuando el animal no moría, se observaba, con macerado de glándula total, a veces, y con el de lóbulo posterior casi constantemente, que se producían fenómenos paralíticos inversos; solía quedar el animal acostado e inmóvil, no defendiéndose de las excitaciones; luego, al atenuarse algo los síntomas, se hacían bien claras, por una parte la midriasis, por otra la parálisis del tren posterior que duraba 5 o 10 minutos y luego se atenuaba.

Estos síntomas aparecían a veces sin previa parálisis generalizada, y, como dije ya, eran más marcados con el macerado de lóbulo posterior. También he visto algunas veces *respiración periódica muy neta.* El amodorramiento ulterior es manifiesto, tanto con uno como con otro extracto.

Todos estos fenómenos hacen la impresión de una acción tóxica convulsivante sobre los centros nerviosos, seguida de parálisis ulterior de los mismos".

En 1911 he descripto como sigue el efecto de la inyección de una dosis alta no tóxica

(1) Apareció en la «Revista del Circulo Médico Argentino y Centro Estudiantes de Medicina», Abril de 1914, más tarde en «Journal de Physiologie et de Pathologie générale» 1917, XVII, 436.—Algunos datos bibliográficos están ampliados aquí.

(2) MAIRET y BOSC, *Investigaciones sobre los efectos de la glándula pituitaria aplicada a los animales, al hombre sano y a los epilépticos,* «Arch. de Physiol. norm. et Patholog.», 1896, 603-613.

(3) ETIENNE y PARISOT, *Ateroma aórtico y extracto de hipófisis,* «Reunión Biolog. de Nancy», 7 Abril 1908, «C. R. Soc. de Biolog.», 1908, LIV, 750.

(4) RENON y DELILLE, *Sobre los efectos de los extractos de hipófisis, de tiroides de suprarrenales, de ovarios, empleados en inyecciones intraperitoneales en el conejo (inyecciones simples y combinadas);* 1.ª nota «C. R. Soc. de Biolog.», 13 Junio 1908; 2.ª nota «C. R. Soc. de Biolog.», 28 Noviembre 1908.

(5) MUMMERY P. L. y SYMES, *Sobre la producción experimental y el control de la atonía vascular del choque quirúrgico,* «The British Med. Journ.», set. 1908, 786-790.

(6) PARISOT, *Ensayos sobre la toxicidad del extracto de hipófisis,* «C. R. Soc. de Biolog.», 1909, LXVII, 71.

(7) SCHWARZ O., «Wien. Klin. Wochenschr.», 1909, 984, cit. por Ott y Scott.

(8) DUNAN, *Del rol de la hipófisis en la nutrición.* «Presse Médicale», 10 Abril 1911; Thèse de Paris, 1914.

(9) HOUSSAY B. A., Tesis de Buenos Aires, 1911.

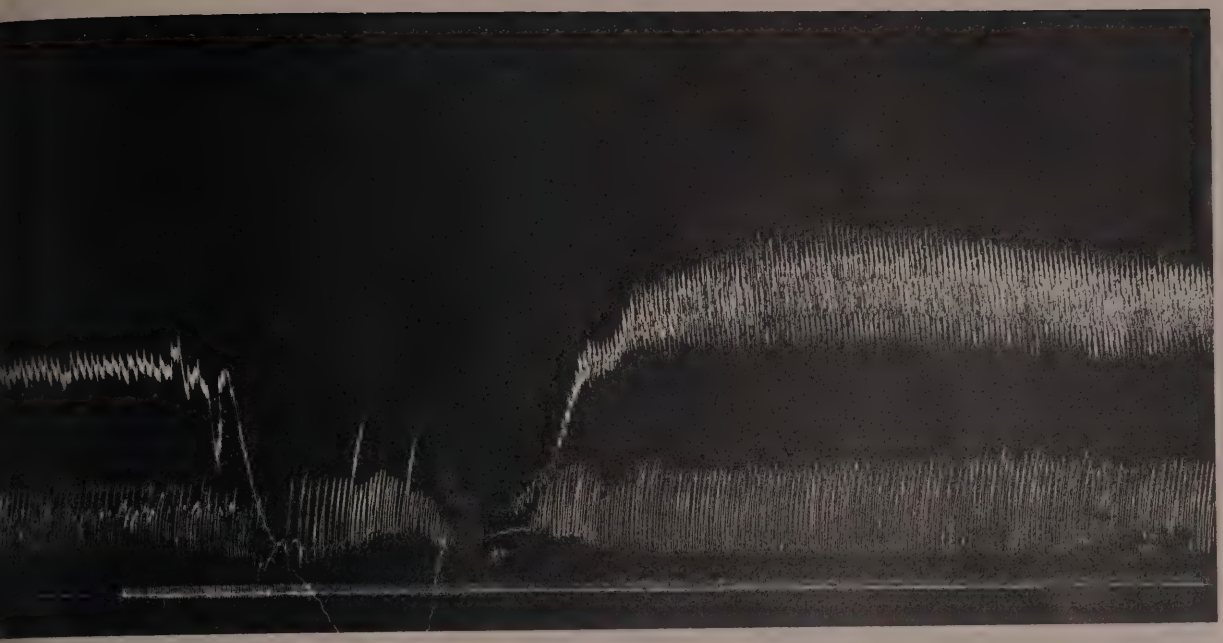



Fig. 79 — Presión carotídea, neumograma; perro 17 kg. cloralosado, inyección safena de 1 c.³ de solución del principio activo de 0.20 g. de lóbulo posterior fresco de hipófisis de novillo.

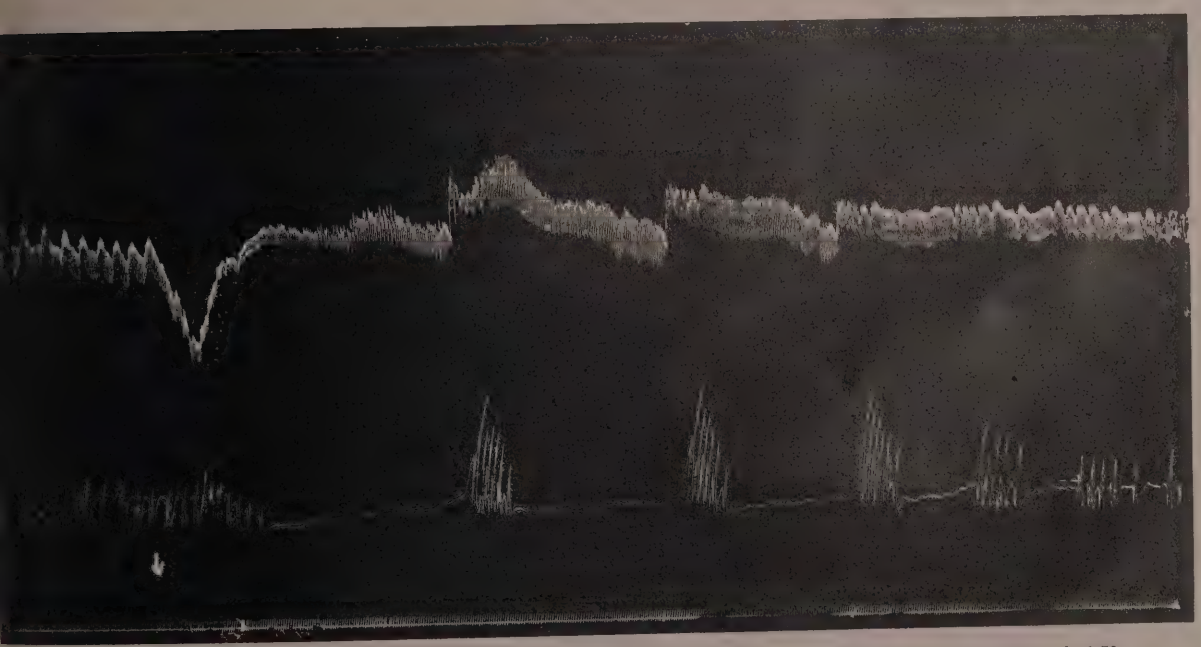



Fig. 80 — Presión carotídea. neumograma; perro de 9 kgr. cloralosado; inyección safena del macerado de 0.50 g. de lóbulo posterior de hipófisis fresca de buey en 5 c.³ de alcohol absoluto con 3 gotas de ácido clorhídrico, evaporación en B M a 0,5 c.³, redisolución en 5 c.³ de solución fisiológica.

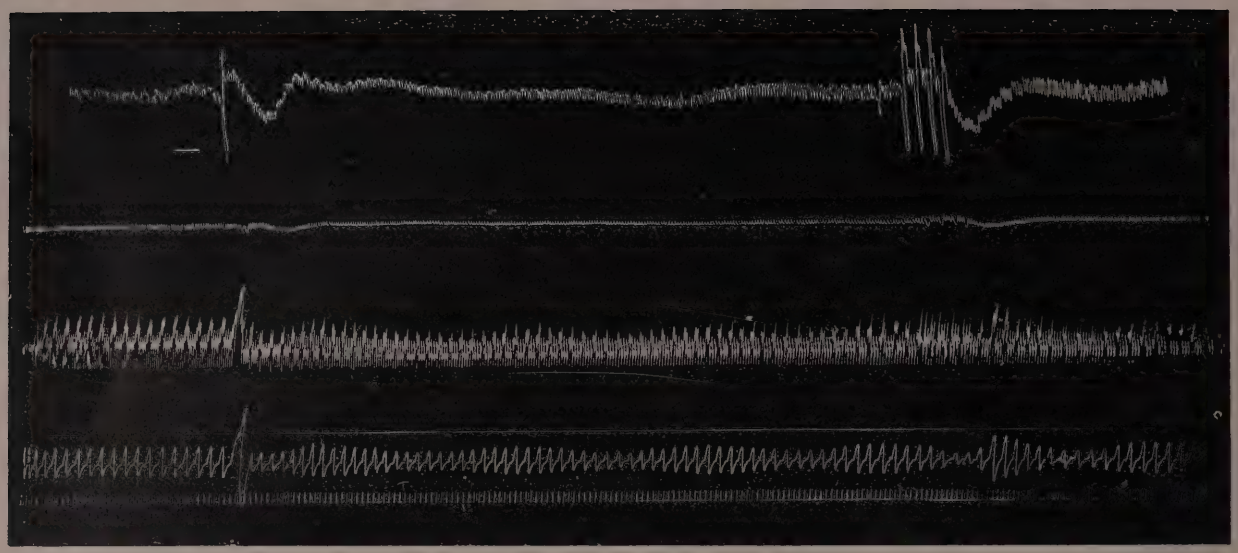


Fig. 81 — Presión carotídea; esfigmograma carotídeo; neumograma; perro de 8 kgr. cloralosado, reinyección de 5 c.³ de decocto de hipófisis entera de carnero (2 °/o), a 120° durante ½ hora.

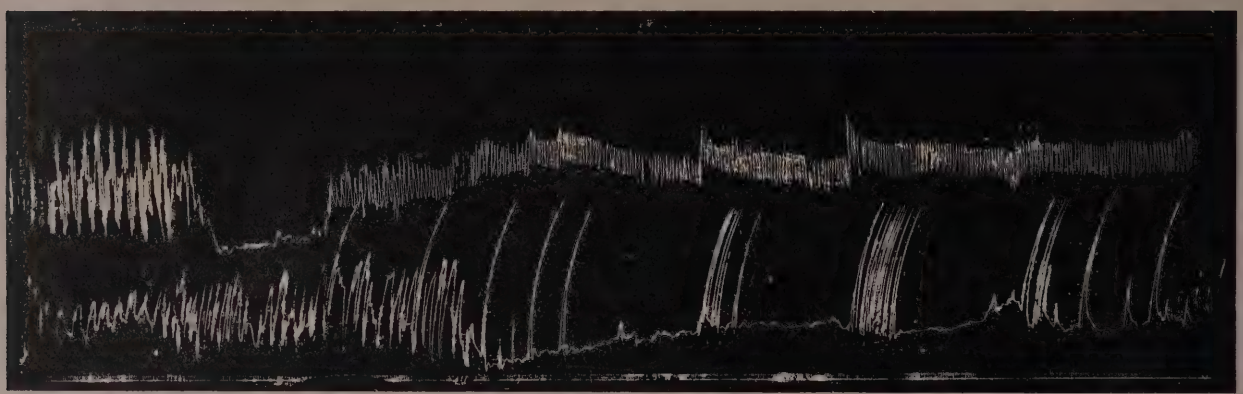


Fig. 82 — Presión carotídea, neumograma, perro 6 kgs. sin anestesiar; inyección safena de macerado en 5 c.³ de solución fisiológica de 0.18 g. de lóbulo posterior fresco de hipófisis de novillo; preparado 6 horas antes.

Fig. 83 — Presión carotídea, neumograma: perro 8100 gr. no anestesiado; inyección yugular de 2 c.³ de solución conteniendo el principio activo de 0.40 g. de lóbulo posterior de hipófisis de buey; durante la apnea había miosis, existían reflejos córneo y pupilares.

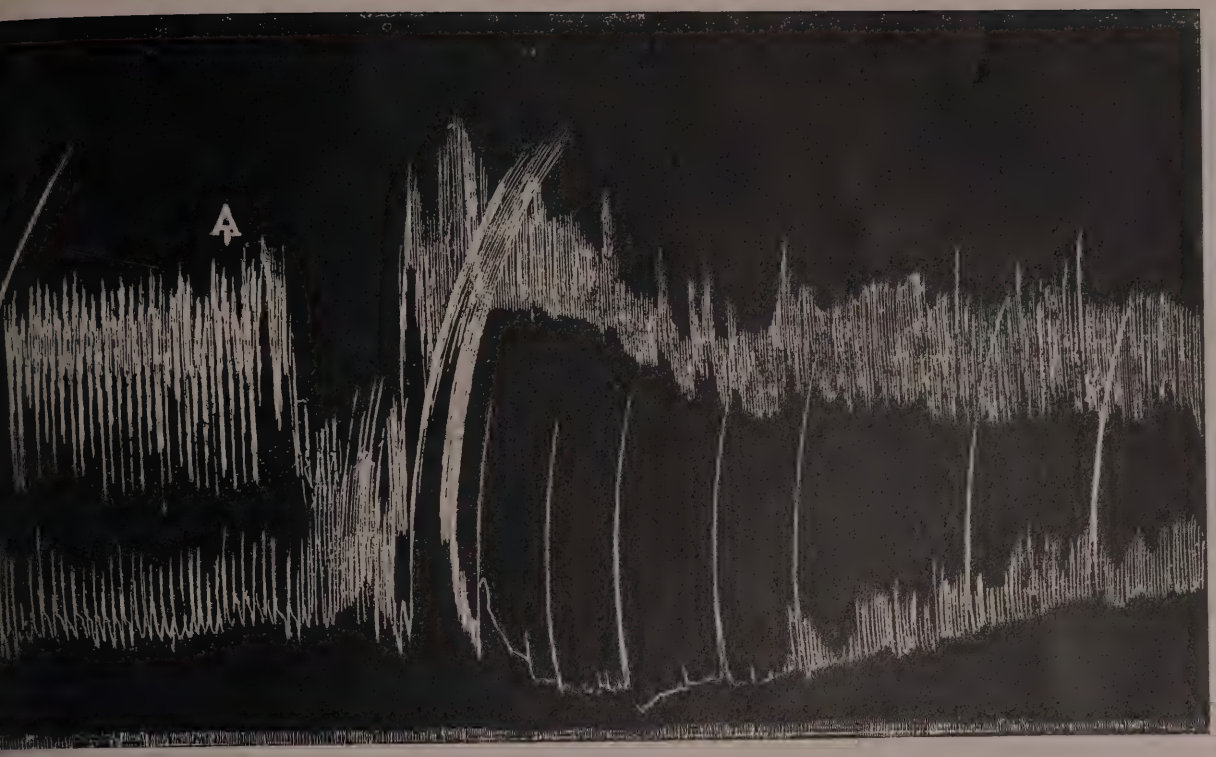



Fig. 84 — Presión carotídea; neumograma; perro 10490 grs. sin anestesiar; inyección safena en A de 12 c.³ de macerado reciente al 5 % de hipófisis fresca de novillo, en solución fisiológica.

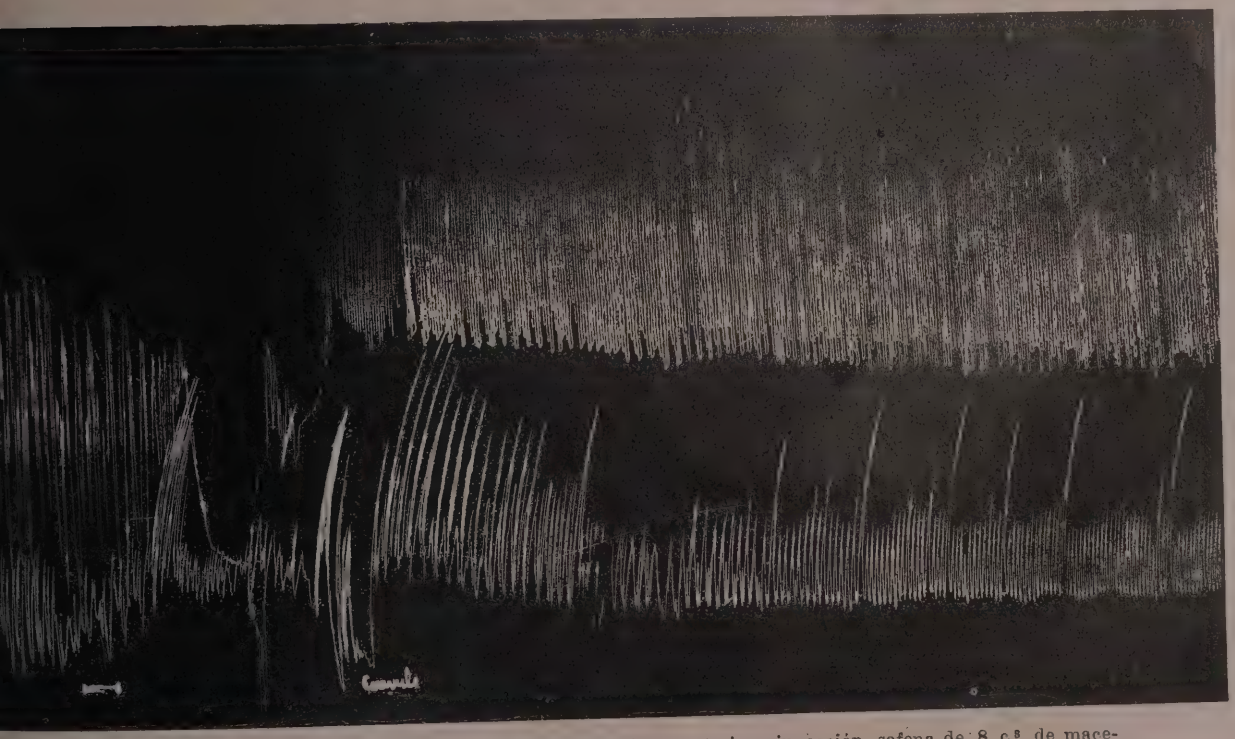



Fig. 85 — Presión carotídea, neumograma, perro 5000 g., sin anestesiar; inyección safena de 8 c.³ de macerado al 5 % de lóbulo posterior hipofisiario de novillo.

de solutos hipofisiarios. "Después de un descenso pequeño e inconstante y de un corto ascenso, la presión arterial desciende a 2, 3 ó 4 cm. de mercurio, percibiéndose apenas o nada las oscilaciones cardíacas. En el conejo coincide con fuertes convulsiones que faltan muy pocas veces; son más raras y de poca intensidad y duración en el perro y dependen quizá en parte de la excitación axfítica de los centros nerviosos por la brusca anemia. *A poco de descender la presión, y probablemente obedeciendo a la misma causa, también se producen algunas respiraciones intensas, a menudo irregulares, que poco a poco disminuyen en intensidad y finalmente, cesan. Este período se acompaña a veces de dilatación pupilar y de aspecto de muerte aparente, y dura, a veces, más de dos minutos y medio; generalmente se producen entonces una o más inspiraciones profundas, aunque no es absolutamente constante y la presión comienza a subir rápidamente* por una serie de pulsaciones cardíacas que van reforzándose en escalera hasta alcanzar enormes oscilaciones, hasta de 5 y 10 centímetros de alto; la presión constante está de 2 a 5 centímetros por encima de la cifra normal anterior a la inyección. Las pulsaciones arteriales alcanzan una intensidad extraordinaria. *Pocos segundos después se restablece la respiración que suele ser profunda y a veces es periódica, como lo he visto tres veces, conservando los gráficos...*"

El gráfico 77, fué publicado en ese mismo trabajo.

He transcripto deliberadamente estos párrafos para demostrar que he descripto la apnea consecutiva a las inyecciones hipofisiarias antes que Führer (1), quien creyó haberla descubierto por vez primera en 1912, afirmando que no había sido observada.

En ulteriores publicaciones suyas y en las de Pankow (2) se describen los efectos que han comprobado en cobayos y conejos (fig. 76). Inmediatamente después de la inyección venosa (de pituitrina, o de la hipofisina cristalizada de Führer ) y coincidiendo con la elevación inicial de la presión, disminuye transitoriamente la amplitud de las respiraciones que hasta pueden cesar (paro inicial); mientras dura la hipotensión arterial las respiraciones aumentan paulatinamente y alcanzan a menudo su altura normal para disminuir de nuevo con la hipertensión y cesar luego (segundo paro), durante este período de elevación de la tensión sanguínea vuelven a reaparecer las respiraciones. Esta gráfica fusiforme de los movimientos respiratorios entre los dos paros, es completamente típica. La primera apnea no es nunca completa y por lo general dura muy poco tiempo y parece variar con la profundidad de la anestesia (uretano) en tanto que la segunda apnea es completa, dura más, y depende menos de la anestesia. Añade Pankow que la atropinización o vagotomía doble impiden la apnea, y que en una reinyección, hecha después de 1—5 días de una primera inyección, el animal resultaba más sensible.

Fröhlich y Pick (3), en un trabajo que he conocido después de publicado mi segundo trabajo, han estudiado la acción del Pituglandol (Hoffmann-La Roche), que es un extracto al 10 o|o de lóbulo posterior de la hipofisina de Hoechst (que es la de Führer) y del extracto al 20 o|o de lóbulo posterior de Burroughs Wellcome (Vaporole) sobre el pulmón y la respiración por inyección venosa en conejos y cobayos no anestesiados. En el conejo se observa después de la inyección venosa de hipofisina una perturbación pasajera de la respiración caracterizada por un paro respiratorio y por contracciones espasmódicas de los músculos expiradores y del diafragma, que no producen ninguna salida de aire del pulmón.

La inyección previa de atropina impide el paro respiratorio provocado por la hipofisina, pero subsiste, sin embargo, una cierta perturbación de la respiración, contracciones, pequeñas inspiraciones seguidas de inspiraciones profundas, esbozos de paro respiratorio. Esta perturbación, que no es inhibida por la atropina, no es característica de la hipofisina y debe ser atribuída a la excitación del centro respiratorio por la vasoconstricción bulbar; el nitrito de amilo la inhibe, la inyección de adrenalina produce la misma alteración pasajera.

Los experimentos en cobayos demuestran que la inyección de la hipofisina produce contracciones bronquicas, seguidas a menudo por la muerte; los espasmos son causados por la excitación del nervio vago sobre la musculatura bronquica y pueden impedirse por la inyección de atropina. Siendo como son de origen periférico, la sección del vago no tiene influencia sobre ellos.

(1) Führer H., *La pituitrina y sus principios activos*, «Münch. Med. Woch.», 1912, 16 Abril, N.º 16, p. 852.

(2) Pankow Otto. *Acción de la pituitrina (P D y Co) sobre la circulación y la respiración*, «Arch. f. die gesam. Physiol. d. Mensch. u. d. Thiere», 1912, CXLVII, 89.—Führer H., *Sobre las substancias activas aisladas de la hipófisis*, «Deutsche Mediz. Wochenschrift», 1913, N.º 11, p. 491, 13 marzo.—Führer H., *Investigaciones farmacológicas sobre las substancias activas de la hipófisis*, «Zeitschrift für die gesamte Experim. Medizin», 1913, I, f. 5, 397.—Führer H., *La hipófisis y sus principios activos*, «Berliner Klin. Wochenschr.», 1914, N.º 6.

(3) Fröhlich y Pick, *Contribución al conocimiento de la acción de los preparados hipofisiarios*, «Arch. für Experim. Pathol. u. Pharmakol.», 1913, LXXIV, 92-118.

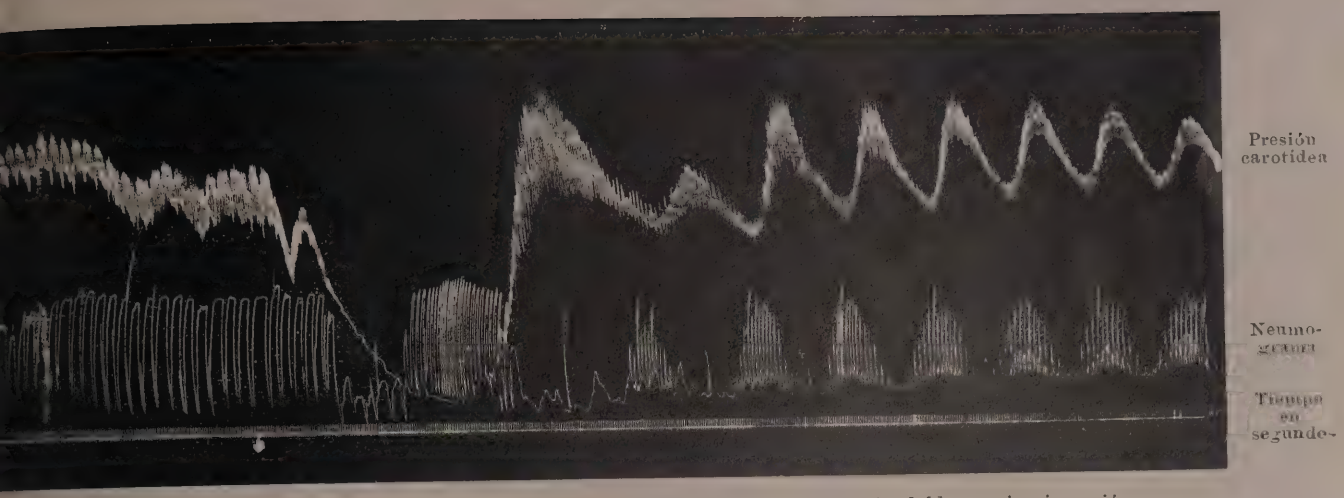



Fig. 86 — Presión carotídea, neumograma; perro 15 kgr. cloralosado, vagotomía doble previa, inyección venosa de 1 c.³ del cocimiento al 5 % (conservado) lóbulo posterior de hipófisis de novillo.

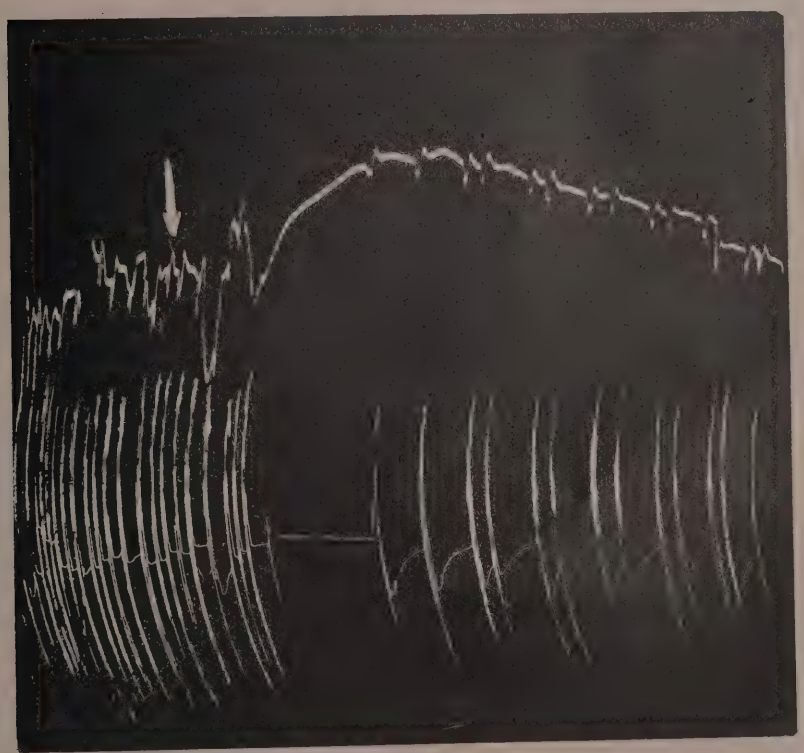


Fig. 87 — Presión carotídea, neumograma; perro 20500 g. cloralosado, vagotomía doble previa; inyección safena de solución en 1 c.³ del principio activo de 0.20 g. de lóbulo posterior de hipófisis de buey.

Fig. 88 — Presión carotídea, neumograma; perro 15 kgr. cloralosado, vagotomía doble previa; inyección venosa de 1 c.³ de solución del principio activo de 0.20 g. de lóbulo posterior de hipófisis de novillo.

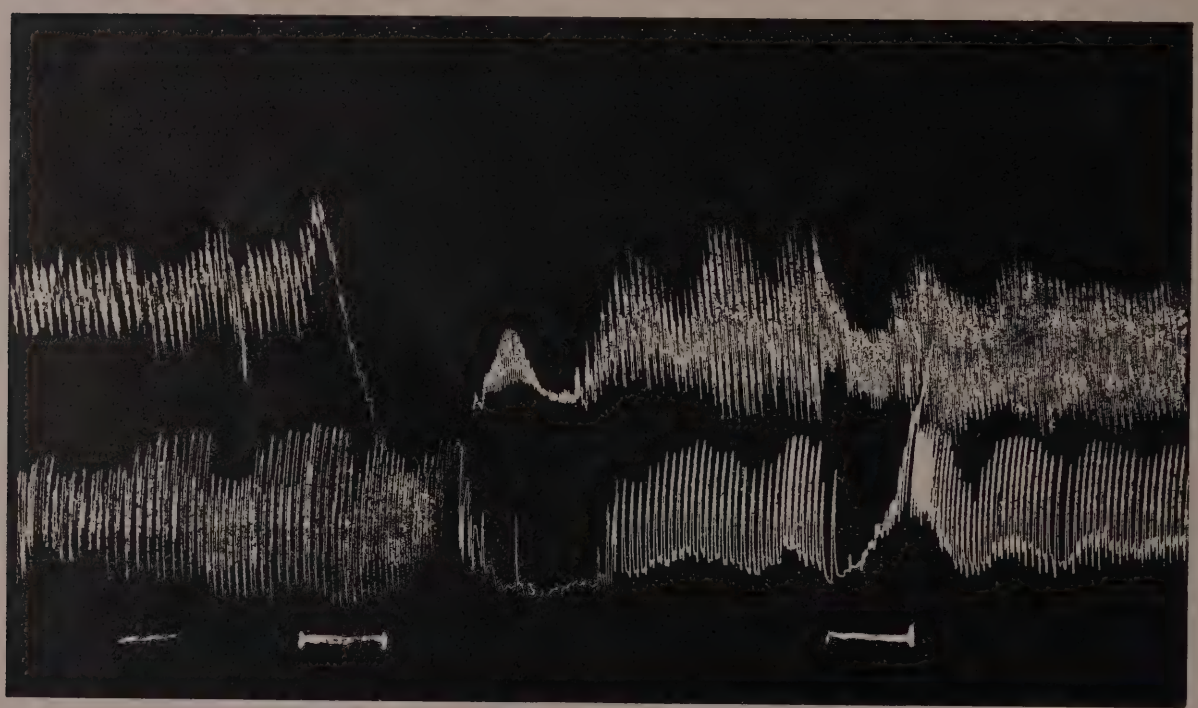



Fig. 89 — Presión carotídea, neumograma; perro de 14 kgr. cloralosado; inyección safena de 2 c.³ de extracto infundibular de Burroughs Wellcome. Antes y después de la inyección, excitación farádica del cabo central del vago izquierdo, ambas con igual intensidad (2 pilas Leclanché, bobina Gaiffe, hilo fino, a 24 cm.).

Guggenheim (1) ha observado la apnea consecutiva a la inyección de los extractos hipofisiarios.

Según Nice, Rock y Courtrigh (2), los efectos característicos del extracto pituitario sobre la respiración, consisten en un aumento de la amplitud con disminución de la frecuencia. En algunos casos, sin embargo, el aumento de amplitud es seguido por un período de disminución de amplitud con aceleración del ritmo.

Las manifestaciones respiratorias y las circulatorias, producidas por la Pituitrina son sincrónicas. A veces los efectos respiratorios son más fugaces que los circulatorios. Después de algunas inyecciones de Pituitrina, las reacciones respiratorias son nulas.

En el hombre se han observado pocas veces modificaciones respiratorias; Beco (3), inyectando en las venas Pituitrina diluída, ha observado aceleración con enrarecimientos pasajeros.

*Investigaciones personales*

Sólo dos palabras diré respecto de la acción de los extractos hipofisiarios sobre los bronquios, pues ya me ocuparé de ello en el capítulo "Acción sobre las fibras musculares lisas." He sido el primero en comprobar su efecto bronquioconstrictor en el perro vivo (4).

Los extractos del lóbulo anterior disminuyen la presión y la respiración (según Pal (5), Falta e Ivcovic) (6), pero, por lo que he visto, son necesarias dosis muy considerables, pues sino son casi inactivos sobre la respiración.

Los extractos del lóbulo posterior tienen, por el contrario, una acción intensa sobre la respiración; la tienen también los productos activos aislados por mí en 1911 y por Führer en 1913. Esta acción es bastante análoga a la que tiene la adrenalina y que ha sido estudiada por Langlois y Garrelon. (7).

Cuando los solutos hipofisiarios van alterando y perdiendo su actividad producen todavía la apnea hipofisiaria, aun si ya han perdido su acción hipertensora y la de reforzar el corazón. Esto mismo se observa calentándolos prolongadamente a 100° ó 120° (en el extracto con que se hizo el gráfico 81, calentado prolongadamente a 120°, sólo persiste la propiedad de hacer algo periódico el ritmo). La acción sobre la respiración desaparece antes que la acción hipotensora inicial. Parece pues que la ó las substancias activas de la glándula fresca, al ir alterándose, van dando productos de descomposición que son cada vez fisiológicamente menos activos, pero el núcleo químico que influencia a la respiración resiste mucho. Con una muy ligera alteración el efecto es mayor que con extractos completamente frescos, esto especialmente en lo que se refiere a la respiración periódica (8).

De las numerosas experiencias más de 60 fueron con inscripción gráfica, la mayor parte con solutos de lóbulo posterior (macerado a veces, preferentemente cocimiento) de hipófisis de buey, algunos con glándulas enteras de buey; pero, iguales resultados produjeron los de hipófisis de carnero y de perro.

Los extractos alcohólicos son inactivos salvo cuando el alcohol es acuoso o cuando se acidula con ClH (graf. 80).

En inyección subcutánea no se observan resultados apreciables en los perros y conejos, la vía activa por excelencia es la venosa; hemos empleado también la intrarraquídea.

Vamos a ocuparnos primeramente de los efectos consecutivos a la inyección venosa.

En los conejos no anestesiados, en seguida después de la inyección de dosis fuertes se producen sucesivamente: bradicardia, miosis, caída rápida de la presión, aceleración respiratoria, convulsiones tonicoclónicas rápidas y violentas, con gritos, exoftalmia, en seguida apnea, midriasis; la tensión continúa siendo baja y sube luego rápidamente, reanúdanse las respiraciones, muchas veces con ritmo periódico, se observa con frecuencia paresia o parálisis del tren posterior pasajeras. No es común el gráfico fusiforme, ca-

(1) Guggenheim M., *Contribución al conocimiento de la acción de los extractos hipofisiarios (Pituglandol)*, «Med. Klinik.», 1913, N.° 19, 755.

(2) Nice, Rock et Courtrigh, *Influencia de la Pituitrina sobre la respiración*, «Am. Journ. of Physiology», 1914, 1.° Septiembre, XXXV, 194.

(3) Beco L., *Investigaciones clínicas sobre la acción cardiotónica y diurética de la Pituitrina*, «Acad. Royale de Méd. de Belgique», 29 Noviembre 1913.

(4) Houssay B. A., *De la acción de los extractos de hipófisis y de su principio activo sobre los órganos de musculatura lisa*, «Revista del Círculo Médico Argentino y del Centro Estudiantes de Medicina», 1911, N.° 122.

(5) Pal, *Sobre la acción vascular del extracto de hipófisis* «Wiener Klinische Wochenschrift», 1909, N.° 3, 138, «Centralb. f. Phys.», 1909, 253.

(6) Falta e Ivcovic, *Experimentos con extractos de la porción glandular de la hipófisis de la oveja*, «Wiener Mediz. Wochensch.», 1910.

(7) C. R. Soc. de Biologie. 1910, I, 356, y II, 80; 1911, 6 mayo y 13 mayo p. 747; XVII Congreso Internacional de Medicina de Londres, 1913.

(8) He tenido, por ej., en esas condiciones un cocimiento al 7 % con el que obtuve los gráficos más hermosos.

Fig. 90 — Presión carotídea, neumograma; perro 7 kg. cloralosado; entre las 2 flechas se aprieta la tráquea con una pinza; en A se inyectan 2 c.³ de solución del principio activo de 0,40 g. de lóbulo posterior fresco de hipófisis de novillo.

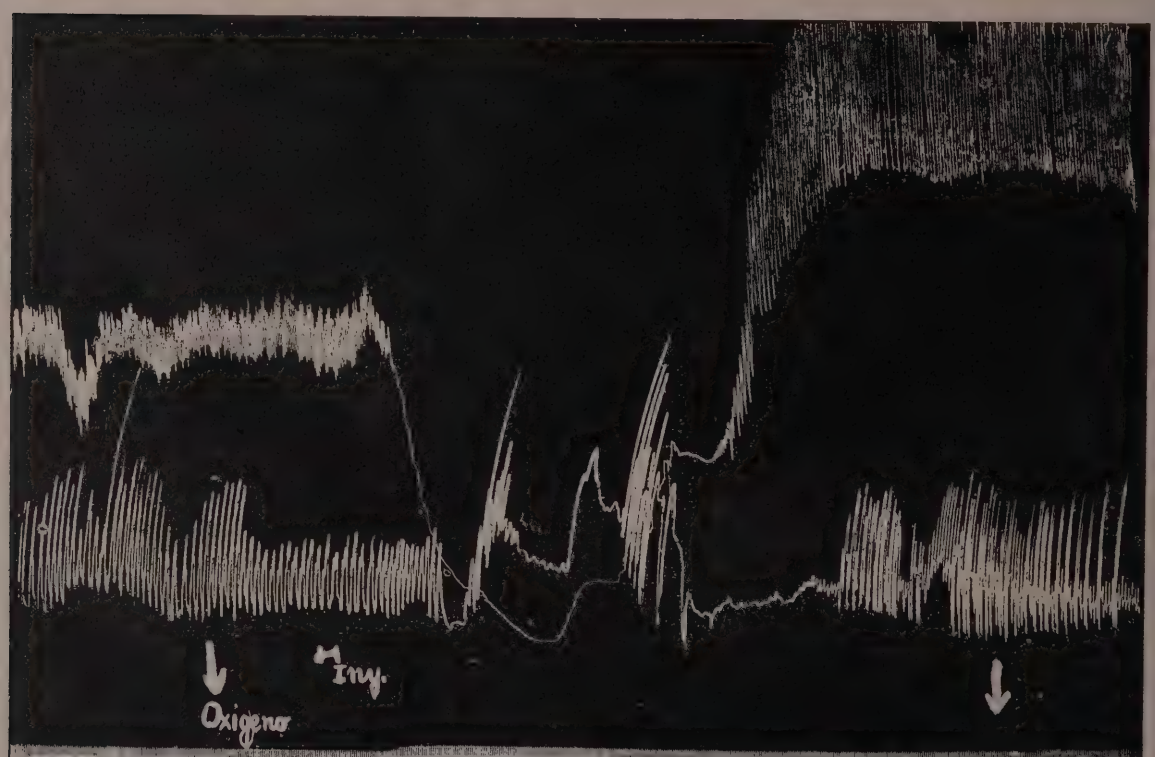



Fig. 91 — Presión carotídea, neumograma; perro 11 kgs. cloralosado; entre las 2 flechas inhala oxígeno puro, inyección safena de 1 c.³ de solución del principio activo de 0,20 g. de lóbulo posterior de hipófisis de novillo.

ig. 92 — Presión crural, neumograma; en A inyección raquídea de 1 c.³ de cocimiento al 5 % de lóbulo posterior de hipófisis de novillo, en B reinyección de 2 c.³ del mismo soluto.

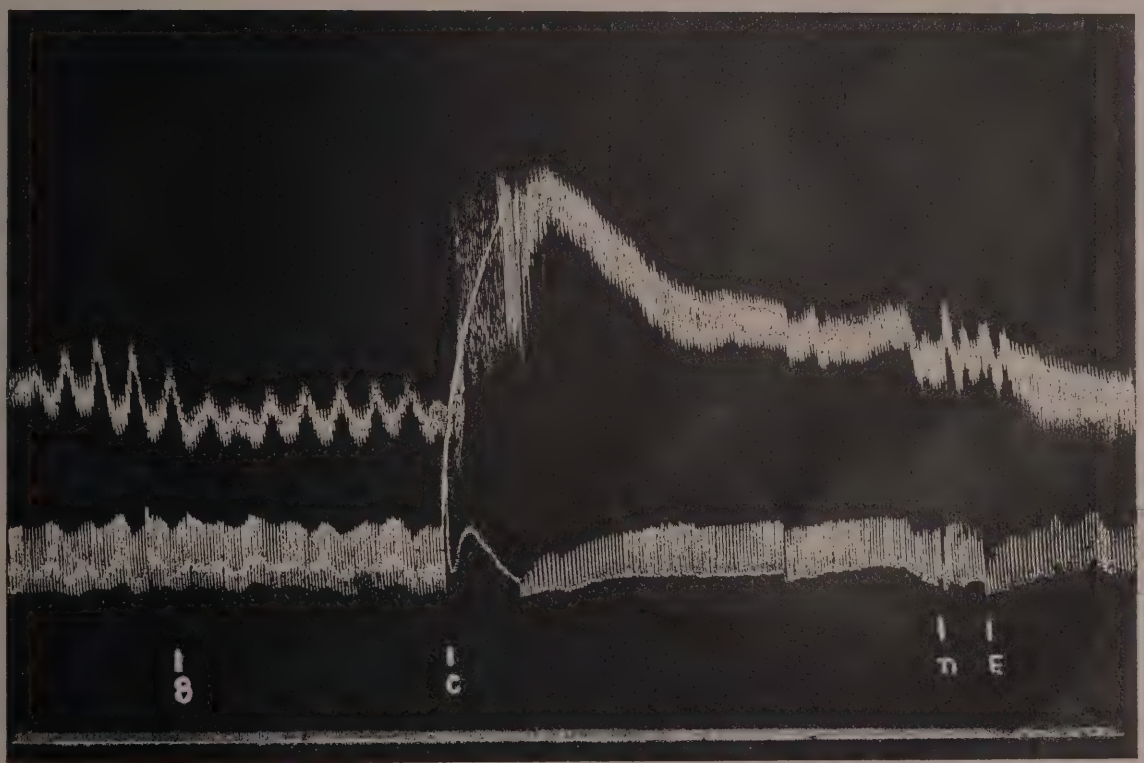



Fig. 93 — Presión crural. neumograma; perro 4 kg. cloralosado en *B* se pincha el bulbo en la línea media con la aguja de inyección, en *C* se instila 0,1 c.³ de la solución de principio activo hipofisiario, en *D* se clava de nuevo la aguja, en *E* se instila 0.2 c.³ de solución de principio activo hipofisiario (hay en 1 c.³ el principio activo de 0.20 g. de lóbulo posterior de novillo).

racterístico según Fühner, pero bueno es hacer notar que sus conejos estaban anestesiados con uretano.

En la acción que describo parece que a una violenta excitación de los centros bulbares (el respiratorio contesta en apnea) sigue una paresia bulbomedular ulterior, que es pasajera.

En los perros los resultados difieren algo según que estén o no anestesiados. En este último caso la apnea se obtiene más difícilmente y casi nunca es tan completa (figs. 82, 83 y 84).

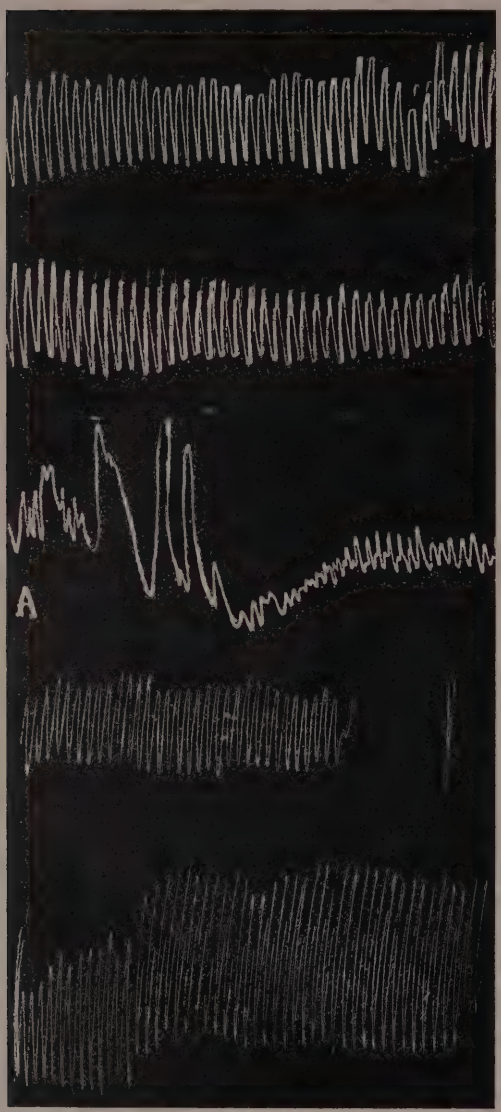



Fig. 94 — Neumograma. Perro 9 Kgs. sin anestesiar, en polipnea térmica—En A inyección safena de 2 c.³ de cocimiento al 20 % de lóbulo posterior hipofisiario. Tras una disminución pasajera se hace más intenso y más rápido el ritmo polipneico.

Fig. 95 — Perra 8 kgs. cloralosada, presión carotídea, respiración; inyección safena de 5 c.³ de macerado de lóbulo anterior hipofisiario bovino, al 5 % en solución fisiológica.

La mayor parte de las experiencias fueron hechas con perros cloralosados, en éstos el resultado es más marcado, se observa apnea expiratoria y luego respiración periódica.

La influencia de la cloralosa en los gráficos es, pues, muy importante. Hay que recordar que esa substancia tiene una acción propia sobre el ritmo respiratorio: a veces produce respiración periódica o hace más fácil su producción por otros medios; inyectada en animales no polipneicos produce a veces, especialmente en verano, una verdadera polipnea fugaz.

J. Camus (1) ha compobado que su inyección bulbar paraliza a la respiración, después de producir respiración bulbar; esta parálisis está localizada solamente a los centros respiratorios, pues los centros cardíaco y vasoconstrictor conservan su excitabilidad refleja (a la asfixia por ejemplo).

Esta influencia de la cloralosa explica la mayor intensidad de la apnea y sobre todo del ritmo periódico hipofisiario en los perros cloralosados. Sin embargo, dependen estos efectos de los solutos hipofisiarios: 1º porque los presentan los animales no anestesiados, perros y conejos; 2º porque la apnea adrenalínica o la que sigue a la excitación del cabo central del vago no producen tan fácilmente el ritmo periódico. En conclusión, la cloralosa hace más manifiesta a la acción propia hipofisiaria.

Las reinyecciones no influencian ya o apenas a la respiración, aun en el caso que haya alguna acción vascular.

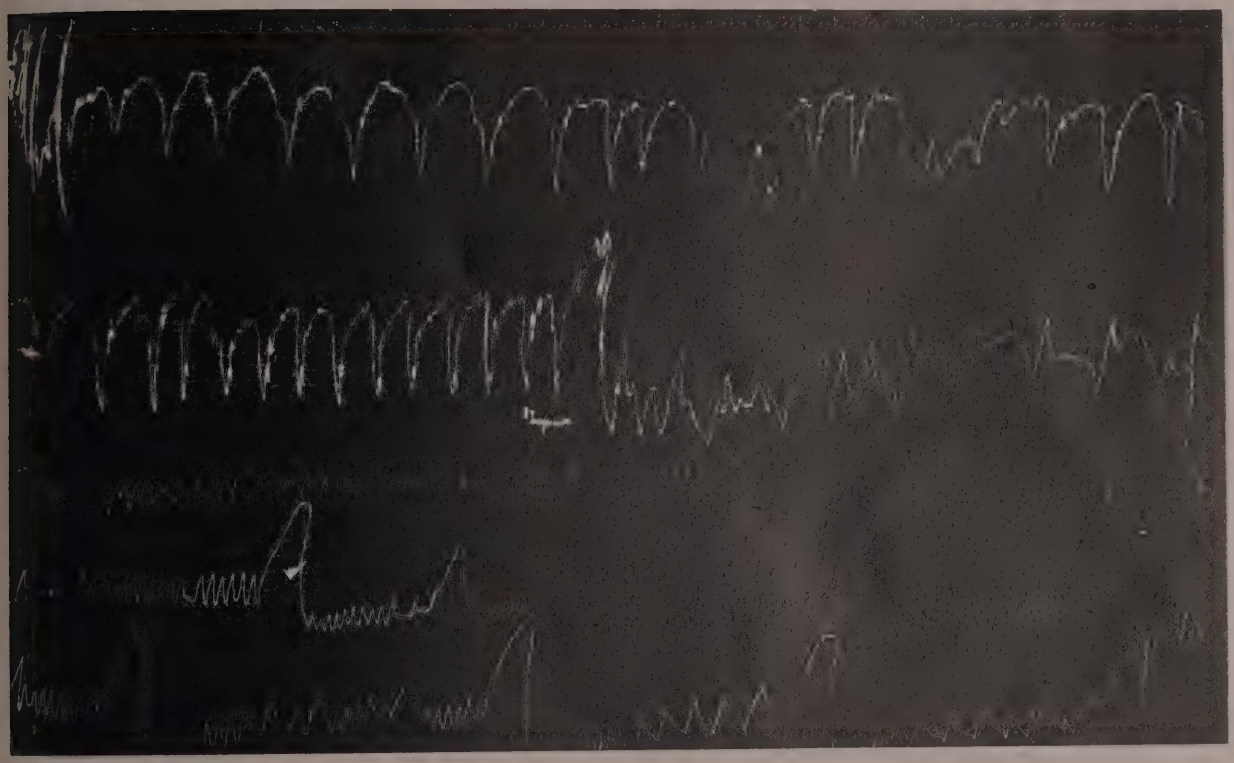


Fig. 96 — Neumograma, perro no anestesiado, calentado pero sin tener aún polipnea térmica: inyección de 2 c.³ de solución del principio activo de 0 gr. 20 cgr. de lóbulo posterior de hipófisis de buey. Tras una diminución pasajera estalla un ritmo polipneico típico.

La vagotomía doble previa no impide la producción de la apnea ni de la respiración periódica, y esto tanto en el caso que haya una brusca, inmediata y considerable elevación de la presión (fig. 87) como cuando se observa la depresión inicial (figs. 86 y 88) de origen cardíaco de la presión arterial, en seguida después de la inyección. Sin embargo, la apnea y la respiración periódica suelen ser menos marcadas que en los animales no vagotomizados (2).

Si cuando ha cesado la apnea y se ha restablecido la respiración, se excita el cabo central del vago se obtiene un paro expiratorio, a menudo más largo que la duración de la excitación farádica (fig. 89).

En los perros que respiran oxígeno puro, la apnea es siempre mucho más prolongada que la que el mismo extracto produce en un animal que respira normalmente. En cambio la respiración en un medio con 10-15 o|o de anhídrido carbónico suprime to-

(1) «C. R. Soc. Biol.», 12 Abril 1913.

(2) He de recordar que la depresión arterial inicial es de origen cardíaco y que se produce también después de la vagotomía doble, necesitándose, eso sí, dosis más fuertes. Este punto que he dilucidado perfectamente ha dado lugar a afirmaciones contradictorias anteriores y posteriores a 1911, porque no se ha tenido en cuenta ese dato capital de la dosis.

talmente a la apnea o la reduce a un cortísimo período de tiempo. Igual efecto produce la ligadura temporaria de la tráquea (fig. 90).

En los animales polipneicos, cloralosados o no anestesiados, la inyección hipofisiaria, después de algunas inspiraciones profundas, produce una aceleración considerable del ritmo polipneico (ver fig. 94). En animales cuya polipnea ha cesado, una inyección hipofisiaria la reproduce. En perros calentados y en los que aun no se ha producido la polipnea, la inyección hipofisiaria la hace aparecer (fig. 96).

Procurando analizar de una manera más directa la acción de los solutos hipofisiarios sobre los centros respiratorios, hemos realizado inyecciones intrarraquídeas altas e inyecciones intrabulbares.

Las inyecciones intrarraquídeas fueron practicadas entre el occipital y el atlas, el efecto obtenido es muy curioso (figs. 92 y 93). En la presión arterial se observa una elevación rapidísima de 4 a 6 cm. de Hg. que decrece luego paulatinamente. La respiración habitualmente un poco acelerada al principio se hace luego periódica con cortos períodos de apnea y se regulariza pronto. Si el efecto hipertensor nunca falta, en cambio no hay a veces modificaciones de la respiración. Una reinyección en iguales o aun en mayores dosis produce un efecto menor sobre la presión y la respiración. Antes de hacer la inyección hipofisiaria intrarraquídea tomamos siempre la precaución de aspirar una jeringa entera de líquido cefalorraquídeo e inyectarla con la misma lentitud; también, para contralor, comprobamos que la inyección de soluciones de cloruro y sulfato sódico al 10 o|oo no modificaban a la presión ni a la respiración.

Después de una o dos inyecciones raquídeas una inyección venosa reproducía los fenómenos habituales con toda su intensidad.

Estas experiencias demuestran que los extractos hipofisiarios tienen acción excitante sobre el centro vasomotor, y que si en las inyecciones venosas hay una caída inicial de la presión, ella es debida a una acción directa inhibitoria sobre el corazón. La acción estimulante sobre el centro vasomotor se suma a la acción vasoconstrictora directa sobre las fibras musculares lisas, que está perfectamente demostrada.

La vagotomía doble previa no impide la hipertensión, sino que, por el contrario, resulta mayor.

Con la inyección intrabulbar directa en la línea media se obtienen iguales efectos. Hemos realizado experiencias de contralor. (ver fig. 93).

Del estudio que hemos hecho surgen algunas consideraciones interesantes:

La apnea hipofisiaria presenta caracteres sumamente análogos a los de la apnea adrenalínica bien estudiada por Garrelon y Langlois (1). Es una nueva semejanza entre la acción fisiológica de la adrenalina y de los principios activos hipofisiarios. La respiración periódica post-apneica es sobre todo marcada con los solutos hipofisiarios. La apnea expiratoria hipofisiaria puede verse lo mismo con hipo que con hipertensión. Es debida a una influencia química directa sobre los centros nerviosos y no a un efecto indirecto de los cambios respiratorios por variaciones circulatorias.

(1) Garrelon y Langlois, «C. R. Soc. de Biologie.», 1910, I, 356, y II, 80; 1911, 7-47; XVII Congreso Intern. de Med., Londres, 1913.

CAPITULO X

# ACCIÓN SOBRE LOS MÚSCULOS (1)

Los extractos hipofisiarios actúan sobre los músculos lisos y estriados de los mamíferos y sobre los músculos de algunos invertebrados, produciendo una marcada elevación del tono muscular, y exaltando a veces, en ciertas condiciones, otras propiedades de los músculos, como ser la contractilidad rítmica.

## Acción sobre los órganos de musculatura lisa

Los extractos hipofisiarios son estimulantes poderosos de los órganos musculares lisos, siendo su acción más característica la de producir un fuerte aumento del tono muscular. Cuando la contractura tónica no es muy fuerte se exalta también la contractilidad rítmica. Estos efectos pueden observarse lo mismo *in situ* que en órganos aislados.

Respecto del mecanismo de acción se han emitido dos opiniones fundamentales: algunos autores creen que obran directamente sobre el músculo, otros piensan que influencian a los aparatos nerviosos.

En favor de una *acción nerviosa,* interpretan Cyon (2), Herring (3), etc., los efectos vasculares, que ellos atribuyen a una acción sobre los nervios vasomotores. Herring (4) da como prueba que dicha acción es abolida por una dosis elevada de apocodeina.

Frankl Hochwart y Fröhlich (5) han demostrado que pequeñas cantidades de extracto pituitario aumentan la excitabilidad de los nervios vesicales autónomos y la de los nervios uterinos (hipogástricos) que se hacen más sensibles a la excitación farádica. La adrenalina, que es aún más irritante para el útero, no produce semejante aumento de excitabilidad. En otros nervios pelvianos o simpáticos no se modifica la excitabilidad por efecto de la pituitrina.

A. Bayer y L. Peter (6) admiten que la pituitrina actúa sobre la inervación intrínseca del intestino.

Por el contrario, numerosos autores consideran que la acción es *directamente muscular.* Dale (7) en un importante trabajo, llegó a la conclusión de que la acción característica de la parte infundibular de los extractos hipofisiarios es de estimular las fibras musculares. Un cocimiento ácido al 5 o|o de lóbulo posterior de hipófisis de buey, produjo vaso-

(1) Este trabajo representa una ampliación de mis anteriores publicaciones: *Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios, etc.,* Tesis de Buenos Aires de 1911 y *De la acción de los extractos de hipófisis y de su principio activo sobre los órganos de musculatura lisa,* «Revista del Círculo Médico Argentino y Centro Estudiantes de Medicina». 1911, N.º 122, (23 pág., 11 fig.) y otras posteriores. Se encontrarán mencionados o extractados en este capítulo todos los trabajos posteriores que tienen atingencia con estos asuntos.

(2) Cyon, loco citato.

(3) Herring, loco citato.

(4) » » »

(5) Hochwart y Frohlich, (discusión Pal S. Tandler, Falta), *Acción de la hipofisina sobre el sistema nervioso simpático y el autónomo,* «Sociedad Imperio-real de los Médicos de Viena», 25 de Junio de 1909, «Wiener Medizinische Wochenschrift», 1909.

(6) Bayer A. y Peter L., *Acción química de la hipófisis sobre el sistema nervioso (Contrib. al neuroquimismo de la H.),* «Arch. für Exper. Patholog. und Pharmak.», fsc. 3-4, 204-213, Febrero 14, 1911; anal. in «Journ. de chir.», Abril 1911, N.º 4, VI, 400.

(7) Dale H., *La acción de los extractos del cuerpo pituitario,* «Biochemical Journal», 1909, V, 427.

constricción de las arterias pulmonares en el pulmón separado y perfundido, efecto que no produce la adrenalina. Contrajo también la arteria coronaria, y se sabe que la adrenalina la dilata. En el corazón de conejo perfundido disminuyen y se refuerzan los latidos, pero luego se debilitan. Todas estas modificaciones ocurren después de la atropinización, lo que excluye la acción del vago. La acción cardíaca es probablemente directa sobre el músculo. Contráese la cápsula muscular del bazo. Prodúcense poderosas contracciones uterinas. En intestino de perro se inhiben los movimientos si se seccionan los nervios esplácnicos. Los segmentos de intestino aislado contráense, aunque débilmente. Es probable que la citada inhibición sea por anemia intestinal causada por la vasoconstricción. La musculatura intestinal y vesical contráese por el extracto pituitario, aunque menos que la de algunos otros órganos. La ergotoxina que anula la acción motriz de los nervios simpáticos y la acción de la adrenalina no impide la acción hipofisiaria sobre la presión y el útero. Según el parecer de Dale, el extracto pituitario actúa sobre los músculos lisos, más por excitar su sensibilidad a los estímulos normales que por obrar como un estimulante directo.

A mi juicio (1911) y en esto acompaño a la mayoría de los autores, la acción es directa sobre todos los músculos lisos, sin que esto implique negar que puedan haber modificaciones nerviosas. La absoluta constancia y analogía de acción de estos extractos sobre todos los músculos lisos que he explorado, *in situ* o aislados, me parece convincente al respecto. La acción sobre los músculos estriados también refuerza esta opinión.

Los únicos resultados discordantes dignos de mención han sido observados por algunos autores, en experimentos sobre vasos renales y otros; me atrevo a sospechar que pueden depender de la circunstancia de que hayan empleado extractos algo alterados ya o quizá de diferencias en las dosis empleadas. En otros casos hubo probablemente una acción vasodilatadora que enmascaró la acción muscular constrictora.

Por mi parte he obtenido siempre constricción con vasos renales, por perfusión del órgano aislado.

En el organismo he visto algunas veces dilatación renal con extractos bien hipertensores y que contraían distintos órganos y el sistema vascular de ranas (Läven Trendelenburg). En la mama he constatado acción vasodilatadora en el órgano *in situ* (no he hecho perfusiones). Pero estos efectos dilatadores se deben, probablemente, a acción del sistema nervioso, pues un mismo extracto me ha dado dilatación renal *in situ* y constricción en el órgano aislado.

Recientemente Parisot y Mathieu (1) (1914), han observado, en el estómago perfundido, que las dosis débiles son excitantes y las fuertes paralizantes. En intestino y vejiga aislados, las dosis débiles producen excitación constante, la acción paralizante de fuertes dosis es menos regular en ambos órganos; *in vivo* siempre hay efecto excitante.

Se conocen ya en Farmacología numerosos ejemplos de que una misma substancia pueda producir efectos opuestos, según la dosis empleada o según el estado funcional en que se halla en ese momento el órgano.

Por otra parte, es necesario recordar que la composición de los extractos hipofisiarios es compleja y que contienen substancias de acciones opuestas, las cuales pueden existir en proporciones variables, según el modo de preparación o de conservación de dichos extractos.

## Acción sobre los vasos

Como hemos dicho ya, después de la inyección venosa de los extractos hipofisiarios la presión arterial desciende al principio y sube luego, elevándose bastante por encima de la normal, al mismo tiempo que se produce una considerable diminución del número de latidos y las pulsaciones se refuerzan, a tal punto que las oscilaciones cardíacas de la presión variable alcanzan a 5 o 10-c. de mercurio. Esta elevación es bastante persistente y dura 15-20 minutos y hasta hora y media; al fin del gráfico se observan grandes oscilaciones vasomotrices (2). El descenso primero de la presión es poco marcado o falta con dosis pequeñas, y es mayor con las dosis grande. No pienso repetir aquí lo que he escrito acerca de la acción de los extractos o solutos hipofisiarios sobre la presión arterial, y mi propósito es demostrar la intervención activa de los músculos lisos de las paredes arteriales en la producción del efecto hipertensor descripto. Me he ocupado ya detalladamente de la acción sobre diferentes territorios vasculares.

1. *Pletismografía.*—Los trazados pletismográficos acusan, en cualquier dosis activa, la

(1) Parisot y Mathieu, *Acción de los extractos del lóbulo posterior de hipófisis sobre los órganos musculares lisos*, «C. R. Soc. de Biolog.», 19 Enero 1914, 225; in «Presse Médicale», 18 Febrero 1914, N.° 14, p. 136.

(2) loco citato.

disminución del tamaño de los órganos por vasoconstricción e isquemia, al mismo tiempo que la presión arterial se eleva. Este efecto es persistente en la mucosa nasal, bazo, útero, intestino, pulmón, pene, patas y sobre todo en la tiroides (Hallion) (1), lo que explica quizá los resultados favorables obtenidos en el tratamiento de los bocios exoftálmicos. La vasoconstricción renal es marcada pero pasajera, seguida de vasodilatación que dura media hora o más tiempo acompañándose de una abundante diuresis, que demostraron Schäfer y Magnus (2) y Schäfer y Herring (3). Con algunos extractos hay vasodilatación renal desde el principio, como describieron dichos autores. En riñones aislados e irrigados artificialmente he observado siempre la vasoconstricción producida por la hipófisis, después e independientemente de Houghton y Merril (4), Pentimalli y Quercia (5), etc. En la mama obtuve vasodilatación.

2. *Influencia de los nervios vasomotores.*—Algunos autores, especialmente Cyon (6) y también Herring (7), atribuyeron los efectos vasculares de los solutos hipofisiarios a una acción sobre los nervios vasomotores.

Herring da como prueba que dicha acción es abolida por una dosis elevada de apocodeina. Pero, según las investigaciones de Dale, el extracto hipofisiario obra de la misma manera que el cloruro de bario, excitante de indiscutible acción directa sobre las fibras musculares lisas; así producen ambos una elevación de la presión arterial durante la intoxicación por ergotoxina (que paraliza al simpático vasoconstrictor), mientras que en iguales condiciones la adrenalina produce descenso de la presión (por estar paralizadas las fibras simpáticas vasoconstrictoras y respetadas las dilatadoras).

Han comprobado también Frohlich y Pick (8) que si se inyecta hipofisina a un animal que ha recibido previamente ergotoxina la inyección subsiguiente de adrenalina produce un aumento de la presión. Por lo tanto la hipofisina impide la acción paralizante específica de la ergotoxina sobre las fibras constrictoras del simpático. Sensibiliza además para la acción hipertensora de la adrenalina, que resulta tener entonces larga duración. La histamina no modifica la acción de la ergotoxina sobre la adrenalina.

Watanabe y Crawford (9) han aislado de la hipófisis substancias hipertensoras, cuya acción se invierte en los animales intoxicados por ergotoxina.

3. *Acción constrictora directa en territorios aislados.*—a) Dale (10), en experiencias sobre órganos aislados, observó la constricción de las ramas periféricas de la arteria pulmonar y también de las coronarias, efectos que no se consiguen con la adrenalina. No había aumento de la viscosidad de la sangre. Admite una acción directa sobre las fibras lisas.

He comprobado la vasoconstricción en pulmones perfundidos de perro, conejo y cobayo.

b) Si, como hicieron Salvioli y Carraro, se inyectan solutos hipofisiarios a animales con médula seccionada entre la cuarta y quinta vértebras cervicales, la presión que por tal intervención había bajado a 0°, asciende a 3 o 4 cm. Hg., aunque lentamente y persiste poco tiempo a ese nivel. Idéntico resultado obtuvieron Mummery y Symes (11) en gatos, cuya médula había sido destruída. Esto ha sido confirmado por Dale y por nosotros (12).

Salvioli y Carraro (13) irrigaban artificialmente por la arteria crural con mezcla de sangre y solución salina a una pata independizada del cuerpo por una fuerte ligadura que sólo dejaba libres a los nervios ciático y crural. Se obtenía una cantidad constante de líquido de una cánula puesta en la vena crural. En cuanto se añadía extracto hipofisairio al líquido de perfusión, disminuía la cantidad recogida de la vena, índice de la vasoconstricción. En cambio, si se inyectaba extracto hipofisiario en la circulación ge-

(1) Hallion in Delille, *La hipófisis y la medicación hipofisiaria*, Tesis de 1909.
(2) Schafer y Magnus, *Acción de los extractos del cuerpo pituitario sobre los riñones*, «Proced. of Physiological Society», Julio 20. 1901, ix-x; in «Journ. of Physiology», 1901, xxvii, 9.
(3) Schafer y Herring, *Acción de los extractos hipofisiarios sobre los riñones*, «Phisiol. Transaction of the Royal Society of London», serie B, 3 Mayo 1906, cxcix.
(4) Houghton y Merril, *La acción diurética de la adrenalina y del principio activo de la glándula pituitaria*, «Journ. of Amer. Med. Assoc.», octubre 1908.
(5) Pentimalli y Quercia, *Acción de la adrenalina, de la paraganglina y de la hipofisina sobre el riñón*, «Lo Sperimentale», lxvi, 123-136, 1912; an. in «Journ. de Phys. et de Pathologie. gén.», 1912, N.° 5, «Arch. Ital. de Biolog.», 1912, lviii, 33.
(6) Cyon, *Las glándulas vasculares como órganos de protección del sistema nervioso central*, Berlin 1910, ed. Springer.
(7) Herring, *La acción de los extractos pituitarios, sobre el corazón y la circulación en la rana*, «The Journ. of Physiol.», 1904, xxxi, 428.
(8) Frohlich y Pick, *Contribución al conocimiento de las acciones de los preparados hipofisiarios*, «Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.», 1913, lxxiv, 92-118.
(9) Watanabe W. y Crawford A. C., *¿Contiene la glándula pituitaria epinefrina o un compuesto semejante?*, «Journ. Pharm. and Exper. Therap.», (Balt.) 1916, viii, 75.
(10) Dale H., *La acción de los extractos del cuerpo pituitario*, «Biochem. Journ.», 1909, iv, 427.
(11) Mummery y Symes, *Sobre la producción experimental y el control de la atonia vascular del choque quirúrgico*, «The British Med. Journ.», set. 1908.
(12) Houssay B. A., *Acción de los extractos hipofisiarios*, «Tesis de Buenos Aires», 1911.
(13) Salvioli J. y Carraro D., *Sobre la fisiología de la hipófisis*, «Arch. Ital. de Biol.», 1908. xlix, 1, 38.

neral, no había modificación de la cantidad de líquido de perfusión que suministraba la cánula venosa.

Estas experiencias, sobre todo la segunda, demuestran que la hipertensión producida por la hipófisis es debida a una acción directa sobre las fibras musculares lisas, más bien que una excitación de los centros vasomotores; si estos últimos intervienen es en muy pequeña escala. Confirmo estas experiencias. Los resultados de la segunda han sido confirmados por Pilcher y Sollmann, Mc Cord (1), Pilcher y Sollmann (2) y también nosotros hemos observado a veces una poca depresión de origen central, traducida por un aumento del número de gotas.

c) He comprobado (3) que la inyección intravenosa, por la yugular, de solutos hipofisiarios, empalidece la oreja de un conejo, rubicunda por vaso dilatación paralítica consecutiva al arrancamiento del simpático y ganglio cervical inferior del mismo lado. La palidez de esa oreja sólo dura 3 ó 4 minutos, y desde ese momento vuelve a enrojecer, como si la falta de tono por la enervación simpática impidiera a los elementos musculares lisos mantener su contracción por mucho tiempo. Los gráficos de presión sanguínea tomados durante la experiencia, evidencian que existe igual palidez en ambas orejas en el momento de mayor tensión arterial. Rinkbieter (4) ha comprobado recientemente la acción vasoconstrictora en la oreja separada del animal. Schlimpert (5) la ha confirmado.

d) En una rana cuyo sistema nervioso ha sido destruído, la inyección de solutos hipofisiarios por la vena abdominal, disminuye el diámetro de los vasos del mesenterio, al paso que se observa el aumento de velocidad por la mayor impulsión cardíaca. Confirmo los resultados de Oliver y Schäfer (6).

Fig. 97 — Acción constrictora de los extractos hipofisiarios sobre los vasos sanguíneos, perfusión de una rana con liq. de Ringer-Locke isotónico para rana, inscripción de las gotas que salen por la vena abdominal. — En la seña blanca comienza a pasar cocimiento al 1:200, en Ringer, de lóbulo posterior de hipófisis bovina. La vasoconstricción hace disminuir el número de gotas.

e) Con la técnica divulgada por Läven Trendelenburg, a una rana excerebrada y con médula destruída, por una cánula colocada en la aorta y bien ligada, se inyecta líquido de Ringer Locke isotónico para rana, bajo presión constante. Contando o inscribiendo las gotas de líquido que sale de una cánula puesta en la vena abdominal, se observa que disminuye la cantidad recogida en cuanto se añade solución de hipófisis al líquido de Ringer.

Por una experiencia previa con un cuenta gotas, se comprueba que la viscosidad del líquido no varía por la adición de hipófisis. He repetido muchísimas veces este experimento con resultados uniformemente positivos, que coinciden con los ya antiguos de Oliver y Schäfer.

Foderá y Pittau (7) hablan también de que la acción constrictora es mediocre y no constante en la rana. Está, en general, en relación con la dosis, y persiste algún tiempo después de lavar con líquido normal. Es igual cuanti o cualitativamente en ranas con cerebro y médula destruídos o íntegros, por lo que debe atribuírsele origen periférico. Ultimamente Parisot y Mathieu (8) han comprobado que la hipofisina (de Meister Lucius y Brüning) disminuye la salida de líquido (método Trendelenburg).

(1) Mc Cord C. P., *Investigaciones sobre la acción hipotensiva de los extractos de la pituitaria*, «Arch. of internal Medicine», 15 Noviembre 1911, VIII, 609.

(2) Pilcher y Sollmann, *Estudios sobre el centro vasomotor XVI. — Acción del extracto pituitario*, «Journ. of Pharm. and Exp. Therap.», 1915, VI, 405.

(3) Houssay B. A., *Acción de los extractos hipofisiarios*, «Tesis de Buenos Aires», 1911.

(4) Rinkbieter, *La oreja aislada de conejo como preparado superviviente para probar la acción vascular especialmente de la adrenalina e hipofisina*, «Zentr. f. d. gesamte Exper. Med.», 1913, I, 355.

(5) Schlimpert, *Investigación experimental sobre la fisiología de la hipófisis*, «Monatschrift für Geburtshilfe und Ginäkol.», Julio 1913, XXXVIII, N.° 1.

(6) Oliver y Schafer, *Sobre la acción fisiológica de los extractos de cuerpo pituitario y de ciertos otros órganos glandulares*, «The Journ. of Physiology», 1895, XVIII, 277.

(7) Foderá y Pittau, *Estudios sobre la Hypophysis cerebri*, «Arch. Ital. de Biolog.», 1909, II, 370.

(8) Parisot y Mathieu, *Las substancias extraidas del lóbulo posterior de la hipófisis; Estudio comparado de sus efectos*, «C. R. Soc. de Biolog.», 19 Enero 1914, 222; in «Presse Médicale», 18 Febrero 1914.

Son de extrañar los resultados discordantes de Fröhlich y Pick (1) que en todos sus experimentos en ranas (método Laven-Trendelenburg) observan que la hipofisina es vasodilatadora, antagonista de la adrenalina, cuya acción constrictora impide. Estos resultados se deben probablemente, a mi juicio, o a que han empleado extractos alterados que, como he comprobado, pierden sus propiedades constrictoras y conservan las dilatadoras, o bien existía algún conservador que modificaba su acción, como hace la Cloretona, que existe en algunos productos comerciales.

L. Cervera (2) ha observado la vasoconstricción producida por la Pituitrina en la tortuga perfundida por la aorta, según una técnica personal.

f) Houghton y Merril (1908), yo mismo (1911), Pentimalli y Quercia (1912), Campbell (1912), hemos comprobado en riñones separados e irrigados artificialmente que la adición de extracto hipofisiario al líquido nutricio produce vasoconstricción.

*Acción sobre los vasos aislados.*—Bonis y Sussana (3) estudiaron la acción directa de los solutos hipofisiarios sobre anillos vasculares de arterias y venas de buey, sumergidos en líquidos de Ringer oxigenado y a 37°, suspendidos por un ganchito y un hilo de una palanca inscriptora que registraba sus movimientos en un cilindro inscriptor que daba una vuelta en siete horas. Vieron que el líquido hipofisiario producía una contracción enérgica y luego aparecían una serie rítmica de relajaciones y contracciones; este último efecto era muy duradero. La acción era igual sobre las arterias coronarias, al revés de lo que pasa con la adrenalina, que hace contraer la mayor parte de los vasos y relaja las coronarias (Langendorff). Según Bonis (4) es posible hacer contraer con el extracto de hipófisis a arterias humanas separadas, algunas horas después de la muerte.

Sussana (5), que estudió comparativamente la acción de los extractos hipofisiarios, tiroideos y suprarrenales sobre vasos sanguíneos aislados, observando la invariable acción constrictora de los extractos de hipófisis sobre todos los vasos, supone que ella se produce por acción directa sobre las fibras musculares lisas

Según Pal (6), los extractos hipofisiarios producen la contracción de las arterias femoral, carótida, mesentérica, del mismo modo que la adrenalina; pero su acción sobre los vasos coronarios cardíacos y los renales es opuesta a la de dicha substancia. Así la arteria coronaria, que es dilatada por la adrenalina, es estrechada por los extractos hipofisiarios. En la arteria renal, el cabo central se contrae, pero el cabo periférico se dilata.

D. Cow (7) ha constatado que en la carótida y sus ramas se observa vasoconstricción. Las arterias intercostales, cerebrales y pulmonares no son influenciadas. La arteria coronaria es contraída algunas veces, otras es dilatada. Los vasos esplácnicos (gástricos, hepáticos, esplénicos) dilátanse más en la periferia, menos en la parte central, donde hasta puede haber constricción. Las arterias renales se dilatan.

Campbell (8), con circulación artificial al través de órganos y adición de extractos suprarrenal e hipofisiario, admite que hay en la hipófisis dos substancias, una constrictora y otra dilatadora, cada una de ellas es capaz de producir en condiciones determinadas su acción específica. Sin embargo para el riñón, sea cual sea la substancia empleada, se obtiene vasodilatación.

Siccardi y Loredan (9) han estudiado la acción de numerosos extractos animales sobre arterias aisladas, especialmente, coronaria cardíaca de buey; varios extractos tenían acción constrictora, los de hipófisis producían, además de un aumento del tono, la aparición de movimientos rítmicos. Aceptan que la acción es de origen miógeno. Los gráficos de estos autores son particularmente hermosos.

Rinkbieter (10) ha empleado y recomienda la oreja aislada de conejo (método de Bissemski) como preparado vascular superviviente para demostrar las substancias vaso-

(1) Frohlich y Pick, *Acción sobre vasos sanguíneos de la rana*, «Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak.» 1913, LXXIV, 107.

(2) Cervera L., *Nuevo procedimiento de valuación y registro de los efectos de las substancias vasomodificadoras*, «Treballs de la Societat de Biolog. de Barcelona», 1915, año 3º.

(3) Bonis V. de y Sussana V., *De la acción de los extractos de hipófisis sobre los vasos sanguíneos aislados*, «Centralblatt für Physiol.», 1909, XXIII, 169-175.

(4) Bonis V. de, *Sobre la reviviscencia del tejido muscular de arterias humanas*, «Pathologica», 1909, III, 22.

(5) Sussana V., *Sobre la acción de los extractos de hipófisis, tiroides y suprarrenales sobre los vasos aislados*, «Il Tomassi», 1910, N.º 7. in «Wien. Klin. Woch.», 1910. 1153.

(6) Pal J., *Sobre la acción vascular del extracto de hipófisis*, «Soc. imperio real de los Médicos de Viena», 4 Diciembre 1908; «Wiener Klinische Wochenschrift», 1909. N.º 3, 138, «Centralb. f. Physiol.», 1909, 253.

(7) Cow D., *Algunas reacciones de arterias supervivientes*, «Journal of Physiology», 1911, XLII, 125.

(8) Campbell A. J., *Los efectos de ciertos extractos animales sobre los vasos sanguíneos*, «Quart. Jour. and exper. Physiol.», 1911, IV, 1.

(9) Siccardi y Loredan, *Acción de los extractos de órganos sobre la fibra muscular lisa de los vasos*, «Archives Italiennes de Biologie», 1913, LX, 21; «Zeitschrift f. Allgemeine Physiologie», 15, 1913, fsc. 2; «Acad. de Med. de Padua», 24 Enero 1913, in «Presse Médicale», 8 Marzo 1913, N.º 20, 191.

(10) Rinkbieter W., *La oreja aislada de conejo como preparado para probar la acción vascular especialmente de la adrenalina e hipofisina*, «Centr. f. d. gesamte Exper. Med.», 1913, I, 355.

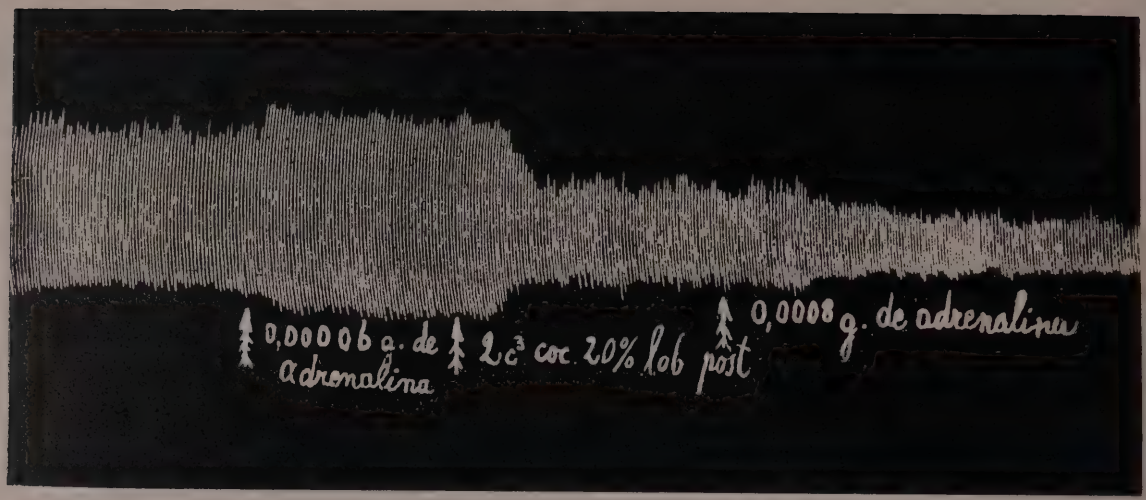



Fig. 98 — Cobayo 400, curarizado. Con la inyección venosa de adrenalina se dilatan los bronquios. La inyección de hipófisis, contrae de nuevo a los bronquios hasta más allá del tamaño normal. Una nueva inyección de adrenalina es inactiva.

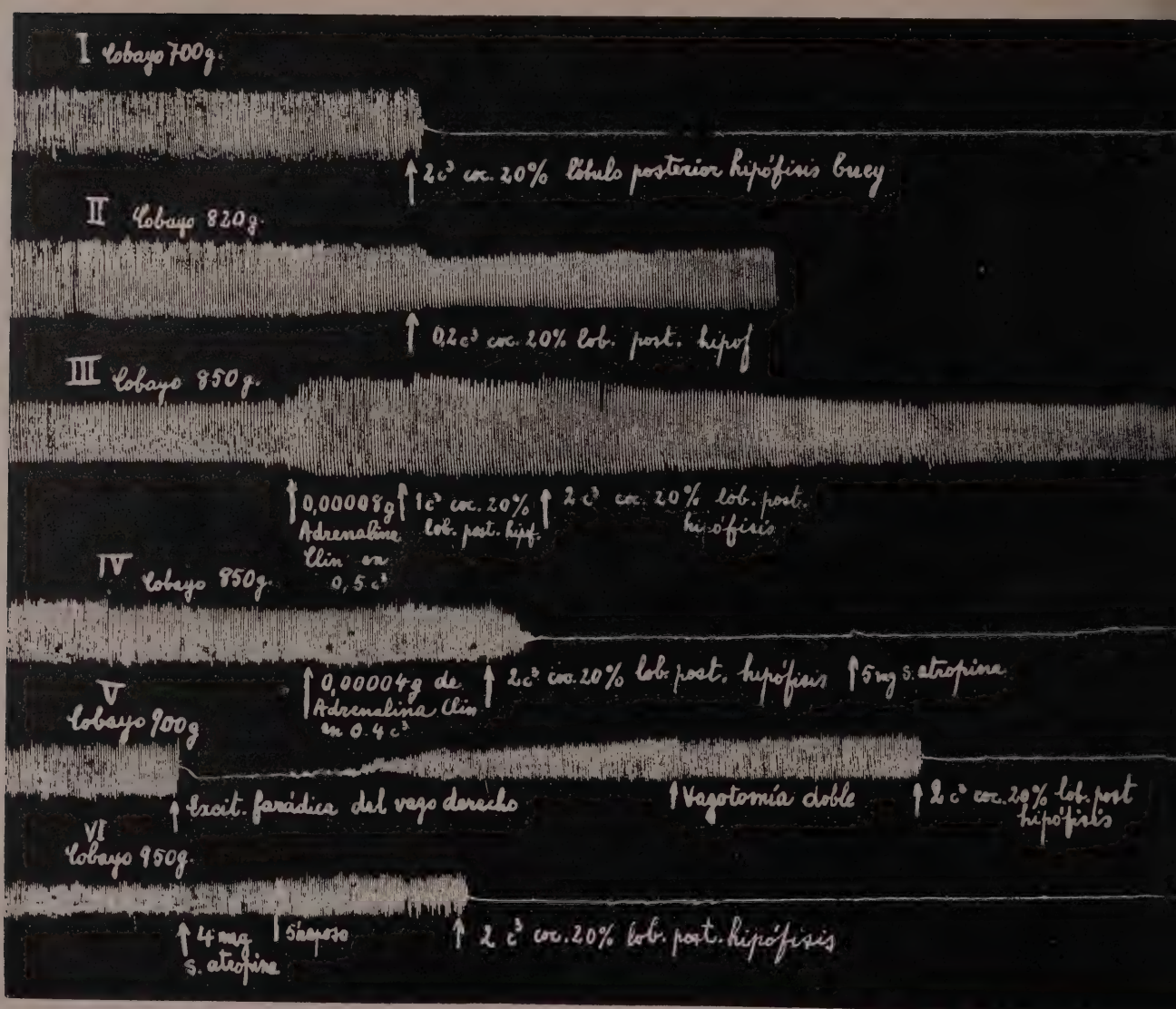



Fig. 99 — Tóracogramas de cobayos curarizados y cuyos pulmones eran insuflados rítmicamente por la tráquea. 35 veces por minuto. Se aprecia que las acciones adrenalínicas e hipofisiarias son siempre antagónicas y nunca sinérgicas.

constrictoras, especialmente la adrenalina e hipofisina. El método ha sido empleado luego por Schlimpert (1).

B. Macht (2) ha observado que la pituitrina y un extracto acuoso de hipófisis no producían efecto o bien relajaban a pequeños anillos de arteria pulmonar mantenidos en supervivencia.

La acción vasoconstrictora local ha sido señalada muchas veces. Golla (3) la observó en el punto inyectado (hombre), Langley (4) en músculos *enervados* y con fibrilaciones, Sollmann y Pilcher (5) en zonas cutáneas escarificadas o irritadas.

## Acción sobre los bronquios

He demostrado en 1911 (6) que los extractos hipofisiarios y su principio activo tienen acción bronquioconstrictora en el perro vivo. Esta propiedad la tienen los extractos del lóbulo posterior, pero no los del lóbulo anterior.

Abierto el tórax de un perro, recogía el pletismograma de un lóbulo pulmonar, haciendo respiración artificial. En cuanto se inyectaba la solución hipofisiaria, disminuía la dilatación del lóbulo a cada insuflación.

En otros perros, con tórax abierto e inmovilizado, cortaba el bronquio izquierdo previa ligadura del cabo traqueal, introducía en el cabo pulmonar del bronquio una cánula de

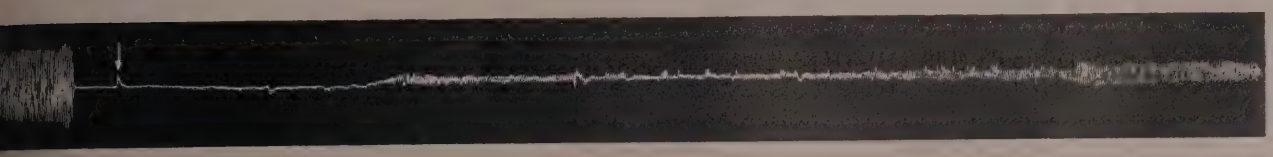


Fig. 100 — Tóracograma de cobayo curarizado y con respiración artificial. La inyección venosa de 1 c³ de cocimiento al 20 % de hipófisis bovina entera, produce broncoespasmo. La inyección venosa de 0,01 g. de sulfato n. de atropina (flecha) hace relajar los bronquios y reaparecer a las expansiones del tórax.

vidrio en comunicación con un tambor de Marey inscriptor. Por insuflación traqueal rítmica se ventilaba el pulmón derecho, asegurándose así suficientemente la hematosis. La inyección hipofisiaria producía una elevación bien marcada, pero ligera, de la pluma inscriptora, demostrando la constricción bronquial. Este método es muy inferior al precedente.

En cobayos comprobé la constricción bronquial haciendo respiración artificial en animales curarizados con o sin tórax abierto e insuflados rítmicamente con un aparato de respiración artificial a rendimiento constante. Hecha la inyección hipofisiaria, resultaba dificultada o impedida la entrada del aire de insuflación, como lo demostraban los tóracogramas (ver figuras 98, 99 y 100).

La adrenalina tiene una acción bronquio-dilatadora antagónica. La atropina puede disminuir la acción bronquioconstrictora del extracto hipofisiario y en dosis fuerte (0.01 gr.) puede contrarrestarla (fig. 100) más o menos completamente.

En el bronquio aislado de perro comprobé la misma acción y la he podido confirmar varias veces. Porcelli Titone (7) ha obtenido resultados negativos con hipofisina y pituitrina, lo que sólo puedo imputar a alteración o poco poder de sus extractos. Ultimamente Baehr y Pick (8) han comprobado la acción constrictora sobre el pulmón aislado y perfundido de cobayo, acción que puede ser contrarrestada por la adrenalina.

Fröhlich y Pick (9) han observado en el conejo y cobayo que la inyección de hipofisina produce contracciones bronquicas debidas a una estimulación del vago; esta acción

(1) Schlimpert, *Investigación experimental sobre la fisiología de la hipófisis*, «Monatschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie», Julio 1913. xxxviii, N.° 1, in «Münch Med. Woch.», 1913, 1291.
(2) Macht D., *Acción de algunas drogas sobre la arteria pulmonar aislada*, «Journ. of Pharm. and Exper. Therap.», 1914, 15, vi, 13.
(3) Golla, *Los usos médicos de la substancia presora del cuerpo pituitario*, «The Lancet». 1902.
(4) Langley J. M., *Observaciones sobre músculo privado de inervación y sobre músculo en regeneración*, «Journ. of Physiol.», 1917, li, N.° 6, 377.
(5) Sollmann y Pilcher, *Reacciones endérmicas*, «Journ. Pharm. and Exp. Therap.», 1917, ix, 309.
(6) Houssay B. A., *De la acción de los extractos de hipófisis y de su principio activo sobre los órganos de musculatura lisa*, «Revista del Círculo Médico Argentino y del Centro Estudiantes de Medicina», 1911, N.° 122, 1035, in «Presse Médicale», 1912, N.° 99, 1011.
(7) Porcelli Titone, *Sobre la función de los músculos bronquicos*. «Pflugers Archiv», 1913, cl.v, 77.
(8) Baehr G. y Pick E. P. *Estudios farmacológicos sobre la musculatura bronquial superviviente del cobayo*. «Arch. fur Exper. Pathol. u. Pharmakol.», 1913, lxxiv, 41.
(9) Fröhlich y Pick, *Contribución al conocimiento de la acción de los preparados de hipófisis. - Acción sobre el pulmón y la respiración*, «Arch. f. Exper. Path. u. Pharmakol.», 1913, lxxiv, 92.

sería impedida por inyección de atropina, pero no por la sección del vago, por tratarse de una estimulación terminal periférica del nervio.

La bronquio-constricción ha sido confirmada por Dixon y Halliburton (1).

En el excelente libro de Farmacología experimental de Jackson (2) figuran gráficos de bronco-constricción en perro y de contracción del pulmón de tortuga, debidas a la Pituitrina.

En el hombre prodúcese también la broncoconstricción en sujetos muy sensibles; así el Prof. A. Lanari (3), en un sujeto asmático latente, pudo provocar en dos ocasiones accesos de asma con dispnea expiratoria típica, sibilancias, etc., que cesaron por la acción de la adrenalina. Tengo noticias de dos casos análogos y por eso me extraña que Solís Cohen (4), Weiss (5), Krause (6), Crookshank (7), Borchardt (8), Riese (9), Bourgeois (10), Zueblin (11), Bensaude y Hallion (12), etc., pretenden emplear la medicación hipofisiaria contra los accesos de asma.

Es verdad que algunos la emplean asociada al extracto suprarrenal o a la adrenalina y como la dilatación bronquial intensa que esta substancia produce, contrarresta fácilmente la débil constricción hipofisiaria, resulta, al fin de cuentas, una simple acción de la adrenalina sola. Las figuras adjuntas son convincentes.

Unicamente se justifica el empleo local de la mezcla en las fosas nasales, pues da una isquemia mayor que cada una de las substancias por separado.

La acción bronquioconstrictora hipofisiaria depende probablemente de una excitación directa de la musculatura lisa de los bronquios.

El extracto hipofisiario que refuerza y prolonga considerablemente la acción vascular de la adrenalina, tiene en cambio una acción antagónica sobre los bronquios, el intestino y la pupila (13), (14), (15).

## Acción sobre el exófago

He estudiado la acción de los extractos hipofisiarios sobre el exófago aislado de sapo y el de conejo.

El exófago aislado de sapo es un preparado muy cómodo, que ha servido a Bottazzi para varias investigaciones. Extraído del animal, sólidamente fijado un extremo y colgando el otro por un hilo a una palanca inscriptora, conserva su contractibilidad rítmica expontánea y su tono durante horas, siempre que se cuide de mantenerlo húmedo, haciendo caer sobre él gota a gota o en chorro finísimo, solución acuosa de cloruro sódico al 7 o|o o Ringer isotónico para rana. El sapo empleado fué *Bufo marinus*.

Con este preparado puede demostrarse fácilmente la diferente manera de actuar de la adrenalina y de los extractos hipofisiarios (15).

El efecto de la adrenalina ha sido estudiado por Bottazzi y A. Torreta (16) y no he hecho más que confirmar sus experiencia, con soluciones al 1:10.000 o al 1:50.000, habiendo empleado la adrenalina cristalizada de Clin y la sol. al 1 o|oo de Parke Davis. Obtuve constantemente la relajación del tono y el paro de las contracciones rítmicas.

He ensayado la acción de diferentes preparados hipofisiarios y los resultados fueron iguales con macerados o decoctos de la glándula entera del lóbulo posterior aislado; pero eran débiles o inactivos los extractos del lóbulo anterior, salvo los de la parte inmediata o la hendidura hipofisiaria. También proporcionó los mismos resultados el principio activo impuro que he extraído del lóbulo posterior hipofisiario. Ultimamente

(1) Dixon W. E. y Halliburton W. D., *Líquido céfaloraquídeo IV circulación*, «Journ. of Physiol.», 1916, L, 198-216; in «Physiol. Abstr.», 1916, I, N.° 2, 49.

(2) Jackson D. E., «Experimental Pharmacology», C. V. Mosby ed. St Louis, U. S. A., 1917.

(3) Lanari A., *Accesos de asma consecutivos a la acción del principio activo hipofisiario*, «Argentina Médica», 1913, 6 set., n. 36, p. 710.

(4) Solis Cohen. *Extractos pituitarios en el tratamiento de la fiebre de heno, asma, etc., edema de Quincke, angioneurosis, eritema recurrente.* «The Journ. of. Amer. Med. Assoc.», 28 mayo 1910.

(5) Weiss O., *Nuevo tratamiento del asma*, «Deutsche Med. Wochenschr.», 19 set., 1912, p. 1789, N.° 38.

(6) Krausf, «Therapie der Gegenwart», N.° 7, 1913.

(7) Crookshank, *Una nota sobre el valor de la substancia de la glándula pituitaria en algunos casos de asma*, Lancet 1914, I, 747.

(8) Borchardt L., *Tratamiento del asma por el extracto hipofisiario*, «Therapie der Gegenwart», 1914.

(9) Riese, «Berl. Klin. Woch.», 1915, II, 768 (cit. par Bensaude R. et Hallion L.).

(10) Bourgeois. *Tratamiento del asma nasal y bronquial por aplicaciones locales del extracto hipofisiario*, «Le Progrés Médical», 3 février, 1917.

(11) Zueblin, *Tratamiento del asma por inyecciones de pituitrina y adrenalina*, «Medical Record», Marzo 3, 1917, XCI, N.° 9.

(12) Bensaude R. et Hallion L., *La medicación adrenalino-hipofisiaria del asma*, «Presse Médicale», 1918, N.° 20, 185.

(13) Houssay B. A., Giusti L. y Accame., *La Asociación adrenalino-hipofisiaria y sus aplicaciones terapéuticas*. «Revista Soc. Méd. Arg.», 1912, Septiembre-Octubre, XX, N.° 116, 541.

(14) Houssay B. A., *Sobre la combinación de adrenalina e hipofisina y sus aplicaciones clínicas*. «Wiener Klinische Wochenschrift», 1913, N.° 13.

(15) Houssay B. A., *Acción comparada de la adrenalina y del principio activo del lóbulo posterior de hipófisis sobre los órganos musculares lisos*, «Argentina Médica», 1911, N.° 48, p. 443, (8 fig.)

(16) Bottazzi y Torreta A., *Acción de la adrenalina sobre la musculatura longitudinal del exófago de* Bufo vulgaris, «Archivio di Fisiologia», 1904, 325.

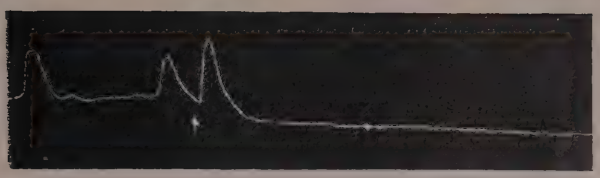


Fig. 101 — Exófago de sapo; 1.ª flecha: adrenalina (3 gotas de sol. Clin al 1 por 1000 en 3 centímetros cúbicos de sol. acuosa de cloruro de sodio al 7 por 1000). — Cesación de las contracciones y relajación del tono muscular. — 11 minutos.

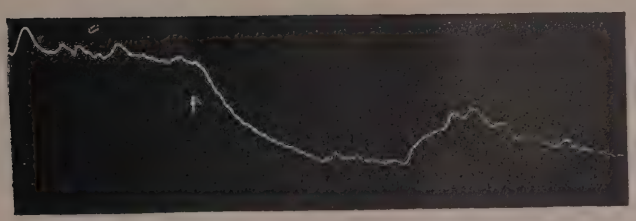


Fig. 102 — Exófago de sapo; 1.ª flecha: adrenalina (3 gotas de sol. Clin al 1 por 1000 en 20 centímetros cúbicos de sol. acuosa de Cl. Na. al 7 por 1000). — Cesación de las contracciones y relajación del tono muscular. — 2.ª flecha: se lava con solución salada y se restaura el tono, reapareciendo las contracciones. — 30 minutos.

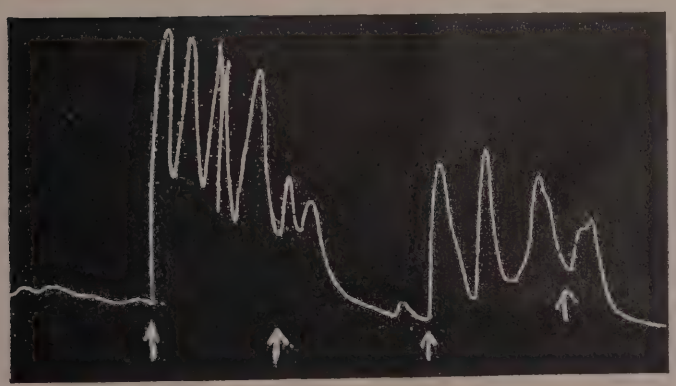


Fig. 103 — Exófago de sapo; 1.ª y 3.ª flechas: principio activo del lóbulo posterior hipofisiario, equivalente a sol. al 20 por 100 de órgano fresco. — 2.ª y 4.ª flecha: lavado del órgano, refuerzo de tono y de las contracciones. — 34 minutos.

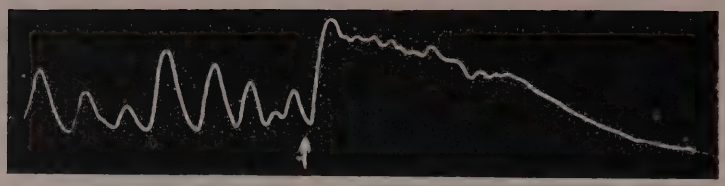


Fig. 104 — Exófago de sapo: sol. salina de principio activo del lóbulo posterior hipofisiario, equivalente a sol. al 5 por 100 de órgano fresco, aumento de tono, se lava con solución salina y el tono se relaja. — 35 minutos.

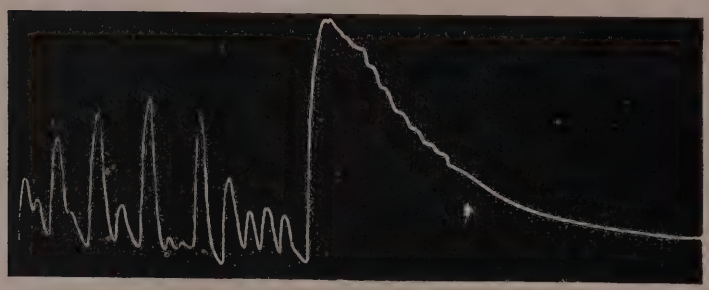


Fig. 105 — Exófago de sapo; 1.ª flecha: sol. salina de principio activo hipofisiario equivalente a sol. al 2,5 por 100 del lóbulo posterior fresco, aumento de tono. — 2.ª flecha: se lava con sol. fisiol. y se restaura, después de 15 minutos hubo de nuevo fuertes contracciones. — 31 minutos.

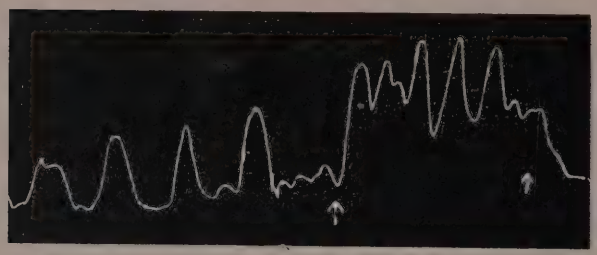


Fig. 106 — Exófago de sapo; 1.ª flecha: decocto de hipófisis entera de carnero al 1:3, elevación de tono muscular.— 2.ª flecha: se lava con solución salina al 7 por 100 y vuelve a su altura primera. — 22 minutos.

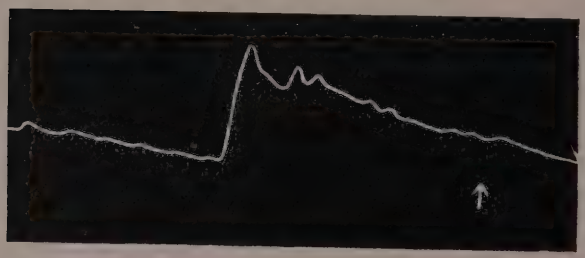


Fig. 107 — Exófago de sapo; 1.ª flecha: sol. salina del principio activo del lóbulo posterior hipofisiario, equivalente a sol. al 0,625 por 100 de órgano fresco; aumento de tono y de contracciones. — 2.ª flecha: se lava con sol. salina. — 37 minutos.

he comprobado la actividad del principio activo de Fühner. Como podrá verse en el capítulo "Fisiología comparada", fueron también activas las hipófisis de muchos vertebrados.

Como los gráficos que adjunto llevan leyendas suficientemente explicativas, diré en conclusión que todos los productos indicados (empleados en solución isotónica) produjeron un aumento considerable del tono muscular, haciendo presente que no sólo se acortaba el preparado en sentido longitudinal que fué el inscripto, sino también transversalmente, por lo que la mucosa así comprimida hacía saliencia en los extremos del cilindro exofágico.

Las contracciones rítmicas aumentaron casi constantemente y hasta aparecieron en casos en que previamente no existían. En casos en que la elevación tónica fué muy grande ocurrió que muchas veces disminuyó la altura de dichas oscilaciones.

La elevación del tono del preparado duraba 5', 10', 15' o más y luego se producía un descenso expontáneo, aunque se continuara la instilación de líquido hipofisiario. Los líquidos caían sobre el preparado muscular en la misma cantidad y presión o en gotas iguales y con el mismo ritmo.

Lavado el músculo con la solución de cloruro sódico, recuperaba más o menos bien sus condiciones primeras, lenta o rápidamente.

Una segunda aplicación de productos hipofisiarios producía una elevación de tono menor que la primera, pero la contractilidad rítmica se exageraba quizá mejor. Parecía pues, que, como ocurre a menudo, una elevación grande del tono impedía o dificultaba la contractilidad rítmica.

He obtenido efectos aún con decoctos al 1 por 2.000 y al 1 por 4.000 de lóbulos posterior de hipófisis de novillo. Considerada la proporción pequeña de principio activo que contendrán, se tendrá una idea de su actividad.

Todos los gráficos adjuntos fueron obtenidos a la temperatura ambiente que osciló de 18º a 23º en nuestro laboratorio. El sapo era *Bufo marinus*.

Con el exófago aislado de conejo he hecho un número muy corto de experimentos, en los que he visto producirse una contracción tónica intensa bien manifiesta.

En el hombre creo que existe esa acción constrictora. En un enfermo de cáncer de exófago cuyos fenómenos de espasmo habían cedido a la medicacion local y al radio, provoqué una vez impensadamente (al pretender estudiar la acción diurética) y otra de intento, fenómenos evidentes de espasmo exofágico: dolor en bola, dificultad para tragar (radioscopía), después de inyectar 1 $c^3$ de cocimiento al 20 o|o de lóbulo posterior de hipófisis de buey.

Estos fenómenos aparecieron a los pocos minutos y desaparecieron pocas horas después de la inyección.

Santi (1) ha investigado más tarde la acción de los extractos de hipófisis de vaca sobre el exófago de rana. Afirma que el de hipófisis de vaca preñada produce más fuerte excitación que el de hipófisis de vaca no grávida. El de hipófisis de toro excita como el de la hipófisis de vaca no grávida.

Recientemente, Waddell (2) ha obtenido efectos depresores del tono, ritmo y amplitud en el exófago de rana, tanto de la musculatura circular como de la longitudinal. Variaciones térmicas o de oxígeno no alteran este efecto. No conociendo el trabajo original, no podemos opinar sobre sus conclusiones, que, dichas así, no coinciden con las de nuestra experiencia.

Bottazzi (3) ha observado la contracción del exófago de pollito.

## Acción sobre el estómago

Los extractos hipofisiarios y sus principios activos (el mío y el de Fühner) estimulan poderosamente a la motilidad gástrica, aumentando a la vez su tono y la contractilidad rítmica. Precede amenudo un corto período de relajación e inhibición. Con extractos en vías de alteración, la inhibición es mayor y en cambio disminuye la acción estimulante hasta poder abolirse.

Esta acción fué descripta por vez primera por mí en ranas (4) y luego en perros (5), más tarde en conejos y en el hombre, y nuevamente en ranas y sapos (6). Simultáneamente con nuestras primeras observaciones, Bonis y Midulla (7) obtuvieron análogos resul-

(1) Santi *Estudio comparado sobre la acción de la hipófisis de embarazadas, etc.*, «Arch. f. Gynäkol.», 1914, cii, fsc. 3, an. in «Zentralblatt f. Gynäkol.», 1914, p. 1397.

(2) Waddell J. A., *Efecto del extracto pituitario sobre el exófago de la rana*, «American Journal of Physiology», 1916, xli, 529, (cit. por ref.)

(3) Bottazzi, *Nuevas investigaciones sobre los músculos estriados y sobre los músculos lisos de animales homeotermos*, «Arch. Ital. de Biol.», 1917, lxv, 17.

(4) Houssay B. A., *Estudios sobre la acción fisiológica de los extractos hipofisiarios*, «Tesis de Medic.», 1911.

(5) Houssay B. A., *De la acción de los extractos de hipófisis y de su principio activo sobre los órganos de musculatura lisa*. «Rev. Cir. Méd. Arg. y Cent. Est. de Med.», 1911, 122.

(6) Houssay B. A., *Acción del principio activo de los extractos hipofisiarios sobre la motilidad y secreción gástrica*, «La Semana Médica», 1913, N.º 46.

(7) Bonis y Midulla, *Influencia de la temperatura sobre los movimientos del estómago de la rana*, «Archiv. di Fisiologia», 1911, 371.

tados con el estómago de rana. Ha sido estudiada nuevamente por Parisot y Mathieu (1) por el método de perfusión.

Las investigaciones clínicas de Ibáñez (2), hechas bajo nuestra dirección, y las de Martínez (3) han sido confirmativas. Bonorino Udaondo (4) ha aplicado terapéuticamente esta propiedad en casos de atonía gastrointestinal. A. C. Behle (5) ha obtenido muy buenos resultados en la dilatación aguda postoperatoria del estómago. Ginsburg, Tumpowsky y Hamburger (6) han visto radioscópicamente el aumento de contracciones; King (7) observó algunas veces vómitos. Yo mismo (1911), Beruti (1912) entre nosotros, y Behle (5), etc., hemos aconsejado esta substancia como coadyuvante en el tratamiento de la dilatación aguda del estómago, pero en el único caso que ví tratar no se obtuvo ningún resultado. Puede emplearse como complemento de los tratamientos clásicos (lavaje de estómago, decúbito ventral, etc.)

He practicado dos series de experimentos sobre estómago de rana aislado (*Leptodactylus ocellatus*). En la primera serie de Abril a Julio 1911, hice 25 experimentos. El resultado más constante fué la exageración considerable de la altura y duración de las contracciones, que algunas veces parecían verdaderas contracturas tónicas; muy amenudo el efecto inicial era de relajación más o menos prolongada antes de comenzar las contracciones reforzadas. Las variaciones del tono fueron: 18 veces aumento, 3 veces estacionario, 4 veces relajación, por lo que no saqué conclusiones definitivas. Mi segunda serie, en Octubre 1911, dióme resultados un poco diferentes y más parecidos a los de Bonis y Midulla, siendo posible que la época en que he experimentado explique esas pequeñas diferencias; comprobé en todos los casos de esta serie un aumento evidente del tono muscular; el aumento de las contracciones era algo menor que en Otoño.

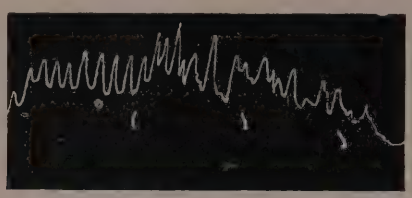


Fig. 108 – Estómago de sapo; 1.ª marca: decocto de lóbulo posterior hipofisiario en sol. salina al 4 por 100. Aumento de tono. — 2.ª marca: se lava con solución salina y vuelve a su altura primitiva — 3.ª marca: adrenalina Clin 2 gotas en 15 centímetros cúbicos sol. salina. Relajación de tono y cesación de las contracciones.

El estómago aislado de sapo, explorado con dispositivo igual al que empleé para el exófago, proporcionó resultados absolutamente idénticos, siendo preferible este preparado por su mayor vitalidad. Sin embargo, nunca observé la relajación primera, de corta duración, que en el estómago de rana solía preceder al aumento de contracciones. Comparado con el exófago de rana, el estómago de sapo se acorta menos y con más lentitud, y lavando el preparado tarda más en volver a su estado primitivo (ver fig. 108).

La adrenalina produjo en los estómagos de sapo y rana (8) (*Leptodactylus Ocellatus*) los mismos efectos que en el exófago de sapo. El tono se relajó constantemente y disminuyó la contractilidad rítmica (ver. fig. 108). La contractilidad resistió mejor que en el preparado exófago y más en el estómago de sapo que en el de rana (*Leptodactylus Ocellatus*).

El estómago de cobayo aislado y perfundido experimenta una fuerte contractura, seguida de contracciones ritmadas intensas con sol. de lób. posterior al 1:100 a 1:1000.

(1) Parisot y Mathieu P., *Acción de los extractos del lóbulo posterior de hipófisis sobre los órganos musculares lisos,* «C. R. Soc. de Biol.», 19 Enero 1914, 225; «in Presse Médicale», 18 Febrero 1914, N.º 14. 136.

(2) Ibañez. *Aplicaciones terapéuticas del principio activo leiomiocinético de la hipófisis,* «Tesis de Buenos Aires, 1912.

(3) Martinez G. N., *Algunos ensayos médicos realizados con el principio H. de Houssay,* «Rev. del Círculo Médico de Córdoba», Febrero 1913, año III, N.º 2, 77.

(4) Bonorino Udaondo C., *Cinco casos de atonía gastro intestinal, tratados con éxito por la medicación hipofisiaria prolongada.* «Sociedad Méd. Arg.», 29 Julio 1912, N.º 115, 468.

(5) Behle A. C., *El cuerpo pituitario y su importancia para el cirujano,* «Northwest Medicine», 1912, (ref.).

(6) Ginsburg, Tumpowsky y Hamburger, *Contribución a la fisiología del estómago etc.,* «Journ. of Americ. Med. Assoc.», 30 Septiembre 1916, N.º 14, 990.

(7) King, *Paresia intestinal, su tratamiento por medio del extracto pituitario,* «Medical Record», 30 Junio 1915, 180-184.

(8) Igual comprobación hicieron ya antes Bonis y Midulla.

La acción sobre el estómago de perro *in situ* es intensa y presenta peculiaridades muy interesantes. Con dosis pequeñas o medianas (1|2 a 1 c³ extr. lób. poster. 20 o|o) se observa a veces una ligera relajación, con disminución de altura de las contracciones rítmicas; esto dura poco y comienzan a manifestarse grandes contracciones con elevación de tono; el número de contracciones tiende a ser menor, pero su intensidad crece progresivamente. Con dosis fuertes puede haber relajación más manifiesta y paro de las contracciones, pero al recomenzar luego, adquieren una intensidad considerable. El estómago parece ser más sensible que el intestino a las dosis débiles. Recordemos que se produce al mismo tiempo un aumento de la secreción gástrica (ver "Acción sobre la secreción gástrica").

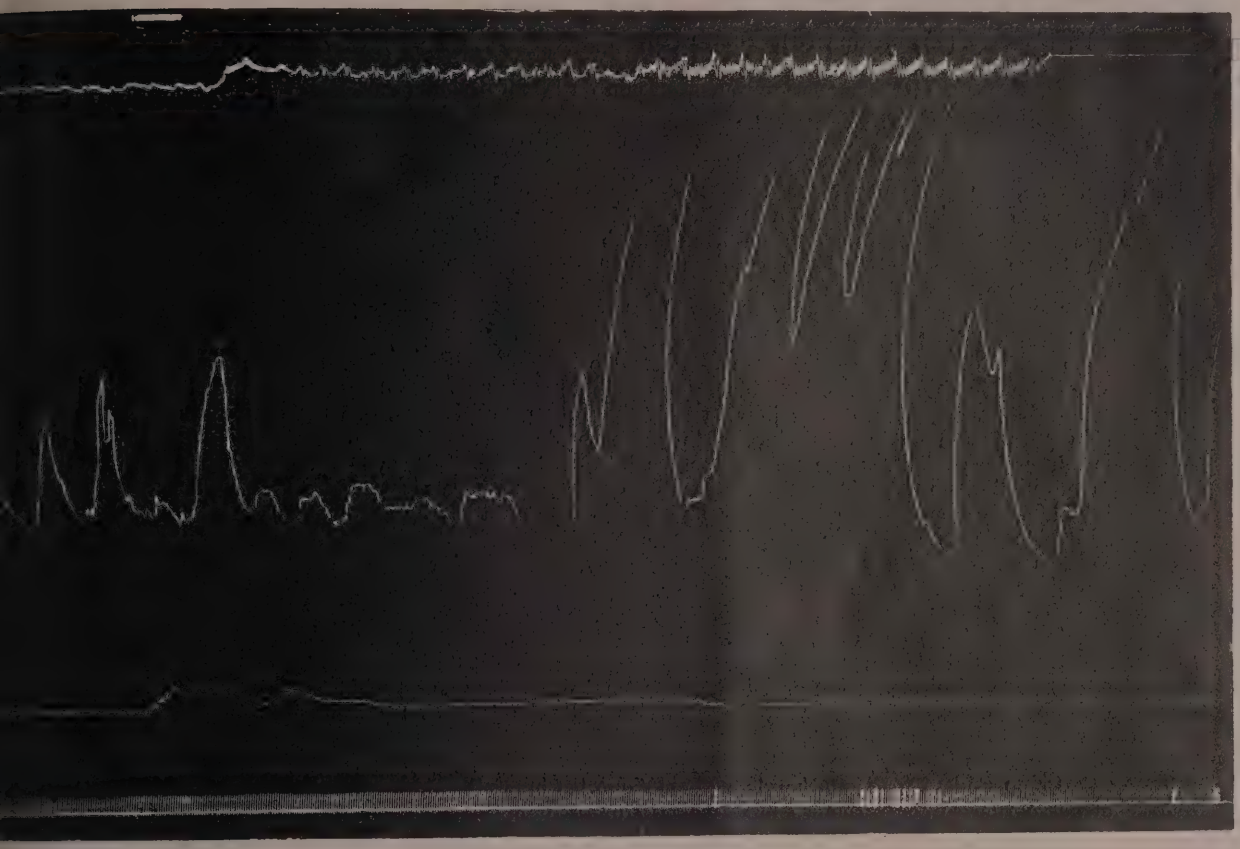



Fig. 109 — Perro 5 Kgr. cloralosado; línea blanca: inyección venosa (safena) de 2 c.³ de decocto de lóbulo posterior de hipófisis de buey, tratado por acetato de Pb, $SH^2$, filtrado, evaporado y redisuelto.—De arriba a abajo; presión arterial: Esfigmoscopio Chauveau y Marey (al fin la sangre se coaguló en la cánula). Estómago: las contracciones persistieron fuertes durante 1 hora. Intestino.

No he estudiado aún las modificaciones que experimenta la excitabilidad de los nervios del estómago por influencia de la inyección de los solutos hipofisiarios.

Parisot y Mathieu (1) han estudiado la acción sobre el estómago por el método de perfusión, y con dosis débiles han obtenido *siempre* efectos estimulantes (aumento del número, de la fuerza de las contracciones, marcha de éstas hacia la ritmicidad). Con dosis fuertes han observado el paro de las contracciones con pérdida de la tonicidad, lo que se suprimía reemplazando la solución de hipófisis por solución fisiológica pura; en esas condiciones reaparecen las contracciones y el tono aumenta. El experimento puede ser repetido varias veces con igual éxito en un mismo estómago. El límite entre las soluciones débiles excitantes y las fuertes paralizantes ha parecido influenciado por variaciones individuales, de estación y de temperatura.

En un trabajo que no pude consultar, Rogers, Rahe, Fawcett y Hackett (2) han es-

(1) Parisot J. y Mathieu P., *Acción de los extractos del lóbulo posterior de hipófisis sobre los órganos musculares lisos*, «C. R. Soc. de Biol.», 1914, 225; in «Presse Méd.», 1914, N.º 14, 136.

(2) Rogers J., Rahe J. M., Fawcett G. G. y Hackett G. S., *Efecto del extracto de órgano sobre la secreción gástrica*, «Amer. Journ. Physiol.», 1916, xxxix, 345-353 in «Physiol. Abstr.», 1916, i, N.º 2, 57.

tudiado la acción de un extracto salino de hipófisis, preparado acidulando con ácido acético e hirviendo, filtrando, alcalinizando el líquido, etc. Han observado inhibición de la actividad gástrica. Como las substancias activas sobre los músculos lisos son muy alcalilábiles, no son de extrañar tales resultados.

## Acción sobre el intestino

La acción de los extractos hipofisiarios sobre el intestino ha sido observada por Foderá y Pittau (1), quienes comprobaron que producen en el perro defecaciones repetidas y a veces diarreicas. Blair Bell (2) demostró gráficamente, en conejos, esta acción estimulante. Iguales resultados observaron Dale (3), Ott (4), Franchini (5), Bayer y Peter (6), Houssay (7), Medina (8), Young (9), Watanabe y Crawford (10), Shamoff (11). Hoskins (12).

G. Bayer y L. Peter averiguaron la acción de la Pituitrina (Parke Davis Co.) sobre el intestino de conejo, conservado vivo en la solución de Ringer oxigenada, y cuyos movimientos se inscribían por medio de una palanca amplificadora. Por efecto de la Pituitrina se observaba primero una disminución de amplitud de las contracciones rítmicas y descenso del tono, que podía llegar con fuertes dosis hasta la inhibición completa. A estos fenómenos de inhibición seguían un aumento del tono y de la amplitud de las contracciones, que podían hasta decuplicar su amplitud inicial. Esta acción ritmógena podía verse hasta en trozos cuyas contracciones rítmicas habían desaparecido. Procuraron analizar las causas de estos fenómenos haciendo actuar sinérgicamente, en distintas experiencias, la pituitrina con pilocarpina o atropina o nicotina. Admitieron en conclusión que la acción inhibitoria inicial no es causada por parálisis de los nervios estimulantes autónomos, cuya excitabilidad en ese momento es normal o está aumentada, sino que es producida por irritación del simpático inhibidor, y el punto de acción (punto de ataque) de la Pituitrina sería más central que la junción neuromuscular; de tal modo que después de la acción paralizante de la Pituitrina, el intestino puede aún sufrir ulterior relajación por la adrenalina; mientras que los fragmentos intestinales sometidos a la acción máxima de la adrenalina no experimentan por la Pituitrina ninguna relajación ulterior. El efecto inhibidor es enmascarado luego por una acción excitante ulterior, que no se debe a la supresión de la inhibición simpática, sino a estimulación de los aparatos autónomos (plexos de Auerbach y fibras postganglionares). Las grandes dosis de extracto pueden paralizar los nervios motores peristálticos. Así como el aumento de amplitud se debe al estímulo de los ganglios del plexo de Auerbach, así también el aumento del tono muscular, independiente de aquél, es causado por una excitación de los elementos periféricos (con relación al plexo). Los autores hacen observar que en el animal vivo los efectos excitantes de la Pituitrina sobre el músculo intestinal prevalecen sobre los efectos inhibidores, ya que se observan diarreas profusas en los animales intoxicados con esta substancia, por lo que admiten que en los extractos hipofisiarios existen dos substancias: la simpático-paralizante insoluble en alcohol, la autónomo-excitante soluble en él.

Como Foderá y Pittau, he visto (1911) que las inyecciones hipofisiarias producen en el perro fuertes contracciones intestinales y defecación. También he comprobado como Schwartz (13), Franchini (5), Dunan (14), etc., que la inyección venosa produce frecuentemente diarrea en el conejo. En intestino aislado de cobayo, conejo y rata, he observado una acción estimulante instantánea, rara vez precedida de inhibición, y esto solamente con extracto de acividad algo atenuada. El efeto excitante es a la vez de

(1) Foderá y Pittau H., *Estudios sobre la Hypophysis Cerebri*, «Arch. Ital. de Biol.», 1909, LI, 370.
(2) Bell Blair, *El cuerpo pituitario y el valor del extracto infundibular en el shock, inercia uterina y paresia intestinal*, «Bristish Medical Journal», 4 Diciembre 1909, 1609.
(3) Dale H., *La acción de los extractos del cuerpo pituitario*, «Biochemical Journal». 1909, IV, 427, «Journal of Physiol.», XXIV, N.º 3.
(4) Ott Isaac, *Secreciones internas desde un punto de vista fisiológico y patológico*, «Vogel edit. Easton Pa. U. S.», 1910, 131.
(5) Franchini G., *La función de la hipófisis y los efectos de la inyección de su extracto en los animales*, «Berliner Klin. Wochenschr.», 1910, números 14, 15, 16, p. 613-670 y 719.
(6) Bayer G. y Peter L., *Contribución al neuroquinismo de la hipófisis*, «Archiv. f. Experim. Pathol. u. Parmakol.», 1911, LXIV, fsc. 3-4, p. 204-213, (6 gráf.).
(7) Houssay B. A., *De la acción de los extractos de hipófisis y sus principios activos sobre los órganos de musculatura lisa*, «Revista C. Médico Argentino y Centro Estudiantes de Medicina», 1911.
— Houssay B. A., Giusti L. y Accame E., *La asociación adrenalino-hipofisiaria y sus aplicaciones terapéuticas*, «Revista de la Sociedad Médica Argentina», Septiembre-Octubre 1912, XX, N.º 116, 541; «Com. Soc. Méd. Arg.», 9 Septiembre 1912, ref. in «Semana Méd. Arg.», 1912, II, 513.
(8) Medina, *Peristaltismo intestinal*, «Acad. Médico Quirúrg. Española», 1914.
(9) Young, *Los movimientos del intestino delgado aislado*, «Quarterly Journal of Exper. Physiology», 1915, VIII, N.º 4, 347.
(10) Watanabe y Crawford, *¿Contiene la glándula pituitaria epinefrina o un compuesto semejante?*, «Journ. Pharm. and Exper. Therap.», (Balt.) 1916, VIII, 75.
(11) Shamoff, *Acción de varios extractos pituitarios sobre segmentos intestinales aislados*, «Am. Journ. Phys.», 1916, XXXIX, cit. in «Physiol. Abstracts», I, N.º 2, 58.
(12) Hoskins R. G., *Acción de extractos pituitarios comerciales*, «Journ. Am. Med. Assoc.», 1916, LXVI, 733, in «Physiol. Abstr.», 1916, I, N.º 2, 58.
(13) Schwartz, «Wien. Klin. Woch.», 1909, 984, Cit. por Ott y Scott.
(14) Dunan M. F., *Rol de la hipófisis en la nutrición*, Tesis de Paris 1914, «Presse Méd.», 1911.

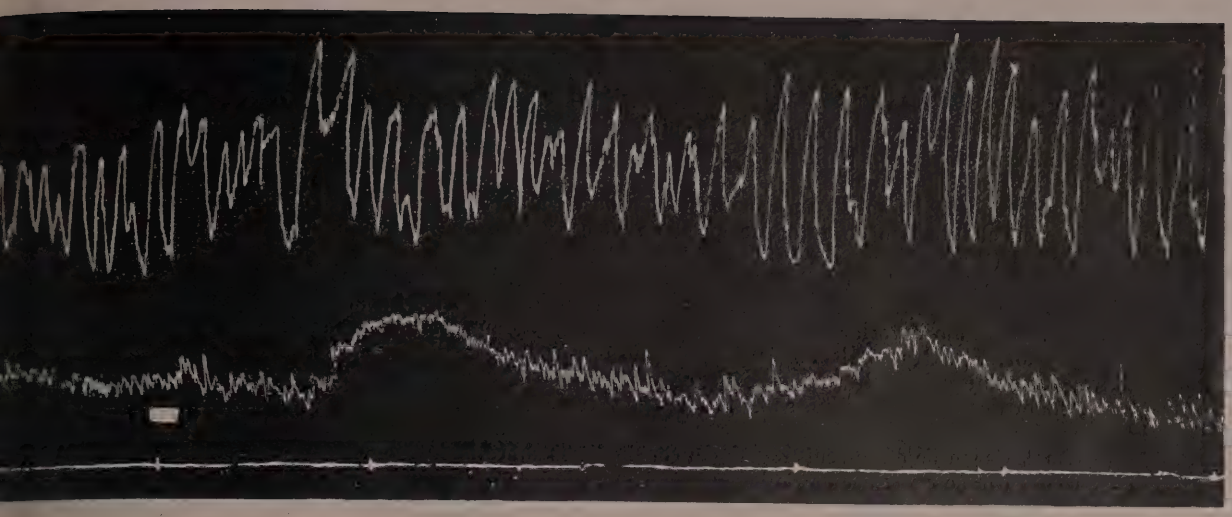



Fig. 110 — Perra de 7 kgrs. cloralosada; contracciones del útero e intestino (método de suspensión); inyección safena de 1 c.³ de cocimiento al 20 % de lóbulo posterior.

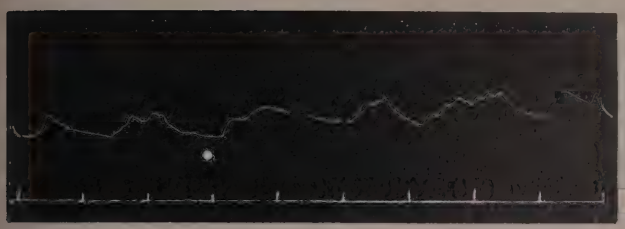


Fig. 111 — Intestino aislado de cobayo, mantenido vivo en 40 c.³ de líquido de Locke a 40º. — En el punto blanco se añade 0.20 c.³ de decocto al 10 % de lóbulo posterior de hipófisis de buey (tratado por acetato de plomo, $SH^2$, filtrado, evaporado y redisuelto en sol. salina fisiológica. — Tiempo en minutos.

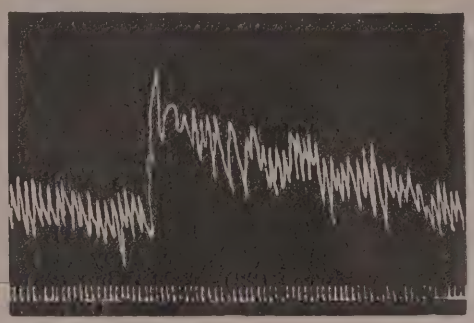


Fig. 112 — Intestino aislado de cobayo, mantenido en 40 c.³ de líquido de Locke a 39º. Por adición de 0.5 c.³ de cocimiento de lóbulo posterior de hipófisis bovina, elevación del tono muscular. — Tiempo en 10 segundos.

Fig. 113 — Inscripción de las contracciones longitudinales de un trozo de intestino de cobayo, de 6 cm., mantenido vivo en 35 c.³ de líquido de Locke-Kuliabko, a 40º. — En el punto blanco se añaden 2.5 c.³ del mismo líquido que en la figura 111. — Tiempo en segundos.

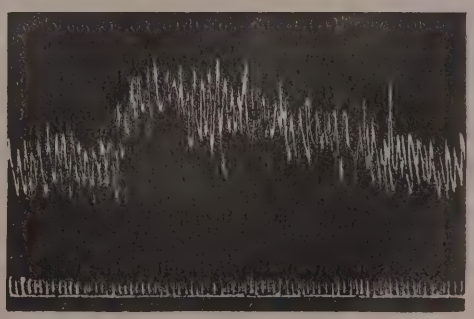


Fig. 114 — Intestino aislado de cobayo, mantenido en 40 c.³ de líquido de Locke a 39º. Por adición de 1 c.³ de cocimiento al 20 % de lóbulo posterior de hipófisis bovina, elevación del tono muscular. — Tiempo en 10 segundos.

aumento del tono y también de las contracciones rítmicas; con dosis fuertes queda el órgano en contracción tónica casi permanente. La adrenalina inhibe esta acción y en dosis conveniente la anula.

Young (1) ha confirmado la existencia de un aumento del tono intestinal, más constante en el intestino de gato que en el de conejo; pero que solamente aparecía con dosis altas (2 glándulas para 100 c³ de líquido); este aumento de tono impedía en algunos casos la contractilidad rítmica. Lavando con Ringer, el intestino se normalizaba. Influenciado por la atropina, responde mejor a la acción hipofisiaria. La adrenalina es antagonista. El lóbulo anterior es rara vez activo y sólo por impurezas provenientes del lóbulo posterior. El extracto alcohólico tiene algunas veces una débil acción.

Ghedini y Fedelli (2), después de comprobar la acción enterocinética hipofisiaria, afirman que en el intestino sometido a ella y tratado por extracto de cáscara sagrada o por citrato sódico, la miocinesis se atenúa en lugar de exagerarse como en el intestino normal. Sacan de ello aventuradísimas conclusiones sobre la influencia de la situación endócrina (?) sobre la acción de los medicamentos intestinales.

Bottazzi (3) ha visto efectos de contracción.

Shamoff (4) ha observado que hay muchas diferencias en la acción de los extractos comerciales. Algunos de ellos, de lóbulo posterior, relajan al intestino aislado de conejo como los extractos suprarrenales, e inhiben sus contracciones rítmicas. La substancia que produce dicha acción es probablemente distinta de las que elevan la presión arterial o producen diuresis.

En el hombre, la acción enterocinética es muy marcada; se consigue ya con 1 c³ de extractos de lóbulo posterior al 20 o|o, y con 3 c³ obtuvimos 88 o|o de resultados positivos en 200 casos. La adrenalina inhibe esta acción (Houssay, Giusti y Accame (5). Empleada por primera vez en terapéutica por Blair Bell (6) y algunos de sus colaboradores, ha dado lugar a numerosos trabajos (7).

Nosotros venimos aplicando esta medicación desde 1911 y los resultados obtenidos han sido parcialmente publicados por Ibáñez y Houssay (8); por Ibáñez (9); por Houssay y Berutti (10), en un trabajo de conjunto. Se han ocupado también del asunto Bonorino Udaondo (11), Bishop (12), Klotz (13), Fursey (14), Martínez (15), Stanley (16), Mc. Ilroy (17), Leake (18), Musser (19), Porritt (20), Konrad (21), Harvey (22), E. H. King (23), J. Codina Castellvi (24), V. Pardo Castelló (25), Moynihan (26), Ehrenfried (27), A. J. Colton (28), Gaddie (29), R. Orihuela (30), Rawls (31),

(1) Young, *Los movimientos del intestino delgado aislado*, «Quart. Jour. of Exp. Phys.», 1915, VIII, N.°4, 347.
(2) Ghedini y Fedelli, *Influencia de la situación endocrina sobre la acción de los medicamentos gastro-intestinales*, «C. R. de la Soc. de Biologie.», 1914, p. 660, sesión 25 Abril.
(3) Bottazzi, *Nuevas investigaciones sobre los músculos estriados y sobre los músculos lisos de los animales homeotermos*, «Arch. Ital. de Biol.», 1917, LXV, 265.
(4) Shamoff, *Acción de varios extractos pituitarios sobre segmentos intestinales aislados*, «Amer. Jour. Phys.», 1916, XXXIX, cit. in «Physiol. Abstracts», I, N.° 2, 58
(5) Houssay, Giusti y Accame, *La asociación adrenalino-hipofisiaria y sus aplicaciones terapeúticas*, «Rev. Soc. Med. Argentina», 1912, XX, N.° 116, 541.
(6) Blair Bell, *El cuerpo pituitario y el valor del extracto infundibular en el shock; inercia uterina y paresia intestinal*, «British Medical Journal», Diciembre 4, 1909, p. 1609.
(7) Bishop. Bidwell y Renton, *Tratamiento de la peritonitis séptica generalizada*, LXXIX Congreso de la Asociación Médica Británica, Birminghan, 21-28 de Julio 1911, in «British Medical Journal», 1911, 1066.
(8) Ibañez y Houssay, *Aplicaciones terapeúticas de la acción ejercida sobre las fibras musculares lisas por el principio activo de la hipófisis*, «La Presse Médicale», 1912, N.° 37, p. 393.
(9) Ibañez, *Aplicaciones terapéuticas del principio activo leiomiocinético de la hipófisis*, Tesis de Bs. As., 1912.
(10) Houssay y Berutti, *La medicación hipofisiaria como agente enterocinético*, «La Presse Médicale», 1913, N.° 61, 613; «Rev. de la Soc. Méd. Argentina», vol. XX, 245 y siguientes, Buenos Aires, 1913.
(11) Bonorino Udaondo, *Cinco casos de atonia intestinal, tratados con éxito por la medicación hipofisiaria prolongada*, «Revista de la Soc. Méd. Argentina», Julio 1912, N.° 115, p. 468.
(12) Bishop, *Tratamiento post-operatorio de las laparotomías, basado en 1232 casos*, Julio 1912, LXXXIV, N.° 1, 11; in «Journ. de Chir.». 1912, p. 296.
(13) Klotz, *Pituitrinoterapia en peritonitis*, «Münchener Med. Woch.», N.° 38, 1912; Ver también «Monatsch. f. Geb. u. Gynäkol.», Octubre 1912.
(14) Fursey, «Medical Council», 1912.
(15) Martinez, *Algunos ensayos médicos realizados con el principio Hipofisiario de Houssay*, «Rev. del Circ. Méd. de Córdoba», Febrero 1913, año 3, N.° 2, p. 77, etc., etc.
(16) Stanley, *Pituitrina en la paresia intestinal consecutiva a operaciones intestinales*, «Surgery, Gynecology and Obstetrics», Junio 1914, XVIII, N.°. 6.
(17) L. Mc Ilroy, «Glasgow Medical Journal», 1913, cit in «Zentr. f. Gynäk.», 1914, 323.
(18) Leake, *Algo sobre Pituitrina*, «Texas Medic. New», 1913.
(19) Musser, *Efectos de la administración continuada de extracto de la yándula pituitaria*, «Americ. Journ. of the Med. Sciences», 1913, 208.
(20) Porritt, *Pituitrina en la éxtasis intestinal postoperatoria*, «Brit. Med. Journ.», Mayo 23, 1914, 1118.
(21) Konrad, *Sobre el empleo del extracto hipofisiario en el tratamiento post-operatorio*, «Zentralb. für Gynäkol.», 2 Mayo 1914, XXXVIII, N.° 18.
(22) Harvey, *Preparados pituitarios en el post operatorio*, «Med. Record», 1914, cit in «Zentr. f. Gynäk.», 1914, N.° 25, 928.
(23) King E. H., *Paresia intestinal; su tratamiento por medio del extracto pituitario*, «Med. Record», 1915, 180.
(24) Codina Castellvi J., «Revista de Medicina y Cirugía de Valencia», Dic. 1914.
(25) Pardo Castelló V., *Sobre el uso de la Pituitrina en la paresia intestinal*, «Rev. de Med. y Cirugía de la Habana», 4 de Junio de 1915.
(26) Moynihan, «Abdominal Operations», 1916.
(27) Ehrenfried, *Resumen de experiencia personal en apendicitis*, «Am. Journ. Surg.», 1916, XXX, 289.
(28) Colton J. A., *Pituitrina en la paresia intestinal*, «Buffalo Medic. Journ.», Julio 1916, XXI, 618.
(29) Gaddie, *La Pituitrina en la práctica médica y quirúrgica*, «Kentucky Medic. Jour.», 1.° deAbril 1916.
(30) Orihuela R., «Rev. de Medic. y Cirugía de la Habana», 1916.
(31) Rawls, «Virginia Medical Semi-Monthly», 9 de Febrero de 1916.

Pancoast y Hopkins (1), Pimentel (2), Hoskins (3), Beco (4), Davis Neville y Owens (5), Kirmisson (6), etc., etc.

Los resultados obtenidos por estos autores son, en la mayor parte de los casos, muy buenos; pero hay resultados contradictorios.

Si todavía hay quien discute o desconoce su gran valor, es porque ha empleado extractos demasiado débiles o dosis muy bajas. Para el intestino deben emplearse 3-4 $c^3$, es decir, mucho más que para el útero. Ningún extracto comercial resultó tan activo como los que preparé yo mismo. Hoskins ha señalado la variabilidad considerable del poder enterocinético de los extractos comerciales.

## Acción sobre la vesícula biliar

En la vesícula biliar de perro he observado en 1911 una elevación inmediata del tono muscular y acentuación de las contracciones rítmicas (ver fig. 115); raras veces es prece-

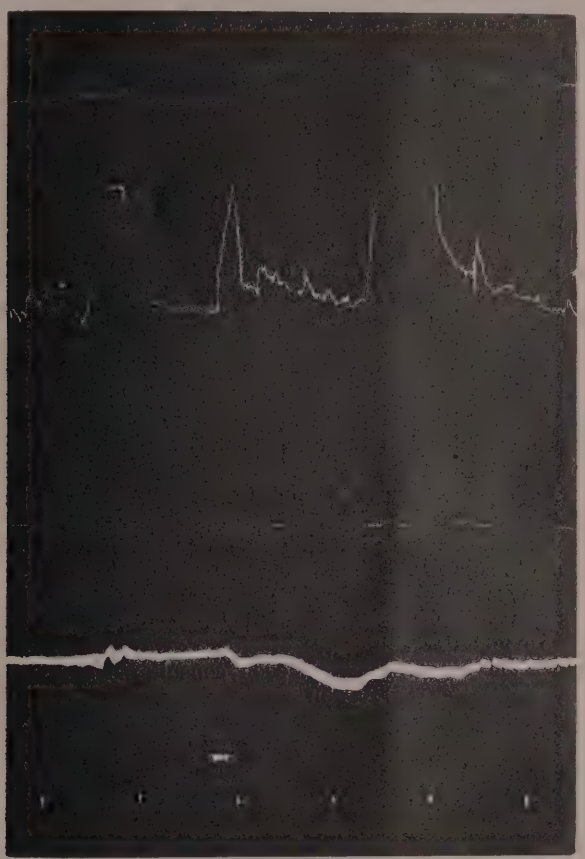



Fig. 115 — Perro 7 kgr., cloralosado; línea blanca: inyección venosa (safena) de 2 c.³ de decocto al 5 % de lóbulo posterior de hipófisis de novillo, tratado por acetato de plomo, etc. De arriba a abajo: vesícula biliar, vejiga, intestino, presión arterial (manómetro elástico de Marey.

dido este efecto por un corto período de inhibición. (Manómetro en conexión con el contenido vesicular, perro curarizado, respiración artificial, abdómen abierto).

En el hombre parece producirse igual acción (ver. tesis de Ibáñez, 1912). He visto en dos litiásicos producirse dolores de cólico hepático después de la inyección hipofisiaria.

(1) Pancoast y Hopkins, *Acción de la Pituitrina sobre el tractus gastro intestinal del hombre*, «New York Med. Journ.», Febrero 1917, in «Med. Record», 1917, xci, 378.
(2) Pimentel, *Acción enterocinética de la Pituitrina*, «Brazil Médico», 1917, xxxi, 263.
(3) Hoskins, *Acción de extractos pituitarios comerciales*, «Journ. Amer. Med. Assoc.», 1916, lxvi, 733.
(4) Beco, *Investigaciones clínicas sobre la acción cardiotónica y diurética de la pituitrina*, «Acad. Royale de Méd. de Belgique», 29 Noviembre 1913.
(5) Davis Neville y Owens, *Pituitrina, su valor en el tratamiento postoperatorio*, «New Orleans Medic. and Surgical Journal», 713.
(6) Kirmisson, *Utilidad del empleo del extracto hipofisiario en el tratamiento de las parálisis intestinales consecutivas a las operaciones de apendicitis en caliente*, «Presse Médicale», 31 Enero 1918, 55.

## Acción sobre el ureter

El ureter aislado de perro, mantenido superviviente en líquido de Ringer-Locke a temperatura adecuada, muestra por la acción de los preparados hipofisiarios un acortamiento evidente con aumento de las contracciones rítmicas.

En un joven colega, Doctor T., con cálculo nefrético enclavado en la parte terminal del ureter, una inyección hipofisiaria (1 $c^3$=0.20 cgr. lób. post.), produjo un dolor intenso de cólico nefrético. Igual resultado con una inyección hecha otro día.

## Acción sobre la vejiga

Fué estudiada experimentalmente por Frankl Hochwart y Fröhlich (1), quienes comprobaron que en el gato y en el perro la Pituitrina aumenta la excitabilidad del músculo vesical y de su sistema nervioso autónomo (nervios pelvianos); por el contrario, no varía la excitabilidad del sistema simpático (nervios hipogástricos).

I. Ott (2) ha confirmado que la infundibulina aumenta los movimientos de la vejiga. Si se cortan los nervios pelvianos en el gato, la infundibulina tiene entonces una acción muy débil. La excitabilidad de los nervios pelvianos aumenta por acción de la infundibulina.

Dale (3) observó que la vejiga de cobayo, mantenida en Ringer, presentaba contracciones por el extracto hipofisiario. En inyección venosa, en el gato, hubo un debilitamiento temporario y luego un aumento prolongado de tono.

Hemos observado (4), en varias decenas de perros y conejos, que después de las inyecciones hipofisiarias hay habitualmente micción. Con el método gráfico he comprobado que la vejiga se contrae; no he visto claramente efectos primeros de relajación, sino, por el contrario, inmediata producción de contracciones intensas y prolongadas y, a veces, verdaderas series de contracciones. Las contracciones vesicales obtenidas por excitación del tronco común de la primera y segunda raíces sacras anteriores se producen con menores intensidades de corrientes después de inyectar extractos de hipófisis (conejos).

La acción vesical resulta seguramente de un estímulo directo de la musculatura vesical o de su sistema neuromuscular intrínseco. El aumento de excitabilidad de los nervios vesicales a la corriente nerviosa puede interpretarse como resultado de una sensibilidad mayor de esa musculatura, que llega a responder así a estímulos que habitualmente serían ineficaces.

Waddell (5) observó que la alipina, $\beta$ eucaína, estovaína, holocaína y cocaína, tienen acción estimulante sobre la vejiga, la cual se suma a la que produce la pituitrina.

En el hombre producese acción vésicocinética, aunque es menos marcada y menos eficiente a igual dosis que la acción enterocinética y mucho menos todavía que la histerocinética. No entraré a detallar aquí estos efectos, dejando el punto para un próximo estudio sobre "Medicación hipofisiaria". Pueden consultarse como trabajos principales los de: Ebeler (6), Hofstätter (7), Cahn (8), Ibáñez Puiggari (9), Ferrari (10), J. M. Pizarro (11), Jaschke (12) y en resumen de observaciones nacionales en un artículo mío (Argentina Médica, 1913, número 50).

La inyección lumbar de Pituitrina produce en el conejo muy fuertes contracciones vesicales, según Hoffmann (13).

(1) Frankl Hochwart L. y Frohlich A., *Acción de la hipófisis sobre el sistema nervioso simpático y autónomo*, «Archiv. f. Experim. Pathol. u. Pharmakol.», 1910, 63, p. 347; «Soc. Imperio Real de Médicos de Viena», 25 Junio 1909.

(2) Ott Isaac, *Secreciones internas, desde un punto de vista fisiológico y patológico*, Vogel edit., Easton 1910, 131.

(3) Dale H. H., *Sobre la acción de los extractos del cuerpo pituitario*, «Journal of Physiology», xxiv, N.º 3, «Biochemical Journal», 1909, iv, N.º 9, 427.

(4) Houssay B. A., *De la acción de los extractos de hipófisis y de su principio activo sobre los órganos de musculatura lisa*, «Revista del Circ. Méd. Arg. y Centro Estud. de Med.» 1911, N.º 122.

(5) Waddell J. A., *Alipina, eucaina, holocaina, novocaina, estovaina y vejiga*, «Journ. Pharm. Exp. Therap.», 1917, x, 243.

(6) Ebeler, *Sobre el empleo de la pituitrina en la atonia uterina y retención de orina en las parturientes*, «Mediz. Klinik.», 1911, N.º 29.

(7) Hofstatter, *Pituitrina como tónico vesical*, «Wien. Klin. Woch.», 1911, xxiv, N.º 49, 1702.

(8) Cahn, *Sobre la importancia del empleo de la pituitrina en obstetricia*, Tesis Feriburg, 1912.

(9) Ibañez Puiggari, *Aplicaciones terapéuticas del principio activo leiomiocinético de la hipófisis*, Tesis de Buenos Aires, 1912 (hecha bajo mi dirección).

(10) Ferrari, *Contribución al estudio de la medicación hipofisiaria en obstetricia*, Tesis de Buenos Aires, 1912.

(11) Pizarro J. M., *Un caso de retención de orina tratado por la Pituitrina*, «Rev. Circulo Médico de Córdoba», 1913, año iii, Nos. 9 y 10, 348.

(12) Jaschke, *La Pituitrina empleada como tónico postoperatorio en particular para excitar la función de la vejiga*, «Munch. Med. Woch.», 1912, lxi, N.º 30, 1661.

(13) Hoffmann R., «Zeitschr. f. Klin. Medizin.», 1913, lxxvi, fsc. 5 y 6; Citado por referencias.

## Acción sobre el útero [1]

*Estudios en animales*

La acción estimulante sobre el útero fué señalada por Dale (2) en 1906, habiéndose vuelto a ocupar de su estudio en 1909 y nuevamente en 1912, en colaboración con Laidlaw. Comprobó que la inyección de extracto hipofisiario en el animal vivo o la adición al líquido nutricio que baña al órgano aislado, produce constantemente una contracción muy enérgica en el útero de gata, perra o coneja. El extracto hipofisiario (cocimiento ácido de lóbulo posterior al 5 por 100) actúa sobre el músculo y no sobre el sistema nervioso. Su acción es idéntica, aunque se exciten o corten previamente las fibras nerviosas motrices del útero; también se produce después de actuar la ergotoxina, que anula a los nervios simpáticos.

L. Frankl Hochwart y A. Fröhlich (3) experimentaron con úteros de coneja grávida o lactante. Con dosis pequeñas de Pituitrina (0,3-0,5) se produjo una contracción fuerte y duradera del órgano que al mismo tiempo empalidecía. A consecuencia de la inyección, los nervios simpáticos del útero (nervios hipogástricos) se hacían más excitables a las corrientes eléctricas farádicas. Esta acción uterina no marchaba paralela con el efecto sobre la presión arterial, y sólo se comprobaba después de la primera inyección. El útero no grávido producía ocasionalmente movimientos expontáneos después de las inyecciones de Pituitrina.

Falta y Fleming (4) han estudiado la acción hipofisiaria sobre el útero aislado de la coneja. La Pituitrina infundibular inhibe casi siempre el tono y el peristaltismo. La época de la vida sexual del útero explica este resultado, pues ella tiene gran influencia sobre la excitabilidad del útero a la Pituitrina. La atropina inhibe la acción pituitaria.

I. Ott y J. C. Scott (5) comprobaron la acción excitante sobre el útero aislado.

Blair Bell (6) ha observado que el extracto infundibular causa poderosas contracciones del útero preñado, puerperal o menstrual de mujer, y también sobre el de perra y coneja. Serían de origen periférico, porque se obtienen con el útero de ratona aislado.

En 1911 he publicado mis propios experimentos que van reseñados más adelante. Extraje de los extractos una substancia que reproducía todos sus efectos (7).

Dale y Laidlaw (8) consideran al útero como muy apropiado para determinar el valor real de los extractos hipofisiarios, especialmente el útero de cobaya.

Fühner (9), en un trabajo muy completo, informa de sus experimentos sobre el útero aislado e *in situ*. Los úteros aislados de gata, coneja, cobaya, rata, eran mantenidos en líquido de Locke, glucosado al 1 por 1000 y con una técnica muy prolija. Confirmando a Dale y Laidlaw, ha comprobado que los úteros de cobaya virgen dan los resultados más constantes y seguros, el de cobayas viejas tiene muchas veces tendencia espontánea a la tetanización. En cambio, algunos úteros de conejas jóvenes no presentaban movimientos espontáneos ni eran sensibles a substancias agregadas. Resultados buenos daban también los úteros de conejas adultas, especialmente cuando éstas estaban en celo. Rara vez empleó gatas. Es utilizable el útero de ratas blancas adultas. Hizo investigaciones con extractos hipofisiarios, hipofisina (substancia activa cristalizada) y sus cuatro componentes. Todas estas substancias demuestran una misma acción uterina, esto es el aumento del tono; el aumento de frecuencia de las contracciones no es apreciable. Lavado el órgano, una nueva dosis vuelve a producir efecto como la primera vez. Las experiencias sobre el útero *in situ* fueron hechas en conejas grandes, anestesiadas por uretano (un gramo por kilogramo), inscribiéndose a veces la presión arterial. Instantáneamente después de la inyección venosa se produce la acción uterina máxima, duradera y sin paralelismo con la

(1) Este trabajo es, con pocos agregados, un artículo que publiqué en la «Revista Española de Obstetricia y Ginecología», Enero 1917.

(2) Dale H. H., *Sobre la acción de los extractos del cuerpo pituitario*, «Journal of Physiology», XXIV, N.º 3, «Biochemical Journal», 1909, IV, N.º 9, 427.

(3) Frankl Hochwart L. y Fröhlich A., *Acción de la hipófisis sobre el sistema nervioso simpático y autónomo*, Sociedad imperio-real de Médicos de Viena, 25 de Julio de 1909, «Archiv. f. Experim. Pathol. u. Pharmakol.», 1910, LXIII, 347.

(4) Falta y Fleming, *Acción de la adrenalina e hipofisina sobre el útero aislado de coneja y sobre la aplicación del método uterino para buscar la adrenalina en el suero*, «Münchener Mediz. Woch.», 1911, N.º 50, p. 2649.

(5) Ott I. y Scott J. C., «Journ. of Experim. Medic.», 1909, II, 326-330, cit. por Busquet en *La fonction sexuelle*, p. 185.

(6) Blair Bell, *El cuerpo pituitario*, «British Medical Journal», 1909, p. 1609.

(7) Houssay B. A., *Contribución al estudio de la acción fisiológica de los extractos hipofisiarios*, Tesis. Buenos Aires 1911. — *De la acción de los extractos hipofisiarios sobre los óganos de musculatura lisa*, «Revista del C. Méd. Argentino y Centro Estudiantes de Medicina», 1911, N.º 122.

(8) Dale H. y Laidlaw. P. P., *Un método para valorar los extractos pituitarios (infundibulares)*, «Journ. of Pharmacology and Experimental Therapeutics», 1912, IV, p. 75

(9) Fühner H., *Investigaciones farmacológicas sobre las substancias activas de la hipófisis*, «Zeitschrift für die gesammte experimentelle Medizin», 1913, I, fig. 5, 397.

presión arterial, como ya comprobaron Frankl Hochwart y Fröhlich. Las reinyecciones eran activas sobre el útero, cuyo tono elevaban, mientras que no se modificaban ya ni la presión ni la respiración. Aunque a los 10 minutos las contracciones uterinas se habían normalizado, solamente eran activas las reinyecciones si se esperaban 30-50 o más minutos. La acción uterina no pertenece a una única substancia, sino que se distribuye como en el cornezuelo entre varias substancias. De los 4 componentes activos que forman la hipofisina, 3 tienen acción uterina, pero uno (el núm. 1) la tiene apenas. La hipofisina de Fühner, mezcla de las 4 substancias activas precipitables por ácido fosfotúngstico, ha sido empleada en obstetricia, entre otros autores por Herzberg (1) y por Senge (2).

Parisot y Mathieu (3), en una breve nota, confirman experimentalmente la acción sobre el útero descripta por Fühner. Se producen contracciones violentas, dolorosas, prolongándose una o varias horas.

Biedl (4) estudió la acción de la pituitrina sobre el útero aislado de cobaya, mantenido superviviente en solución de Ringer. La adición de Pituitrina produjo una intensa y duradera elevación del tono con cesación o debilitamiento de las contracciones rítmicas; lavando el preparado reaparecían las ondas normales. Con pequeñas dosis de Pituitrina se producen ya a los pocos minutos pequeñas contracciones cada vez más fuertes. Bastan mínimas cantidades de substancia; el efecto está generalmente en proporción con su cantidad. En el útero de coneja sólo se ve la acción típica en el órgano grávido o puerperal; en el virginal las contracciones son más pequeñas. La acción de la Pituitrina difiere de la de la adrenalina, en el útero de cobaya, pues aquélla eleva el tono y empequeñece las ondas contráctiles, mientras que la adrenalina produce un debilitamiento primero y luego aceleración de las ondas y aumento progresivo del tono. La substancia de los extractos que actúa sobre el útero debe almacenarse en las células de la parte intermedia. Los extractos del lóbulo anterior producen un claro efecto sobre el útero de cobaya, sin que pueda excluirse que se deba este efecto a mínimas cantidades de substancia intermedia, que actúan a favor de la extraordinaria sensibilidad del útero de cobaya. Los extractos ácidos son más activos; en los alcalinos, la substancia activa se destruye fácilmente.

Sugimoto (5) ha estudiado comparativamente la acción del pituglandol, oxalato de potasio, cloruro cálcico, estrofantina, nicotina, pilocarpina, quinina, adrenalina, histamina, etc., sobre el útero de cobaya aislado. Los extractos de hipófisis producen contracción del útero aislado de cobaya, efecto que podían contrariar el oxalato sódico y la adrenalina.

Fröhlich y Pick (6) han estudiado la acción uterina de varias substancias, inyectando primero una de ellas y al poco rato otra y observando la modificación del efecto habitual de esta segunda. Sus experimentos sobre el útero grávido de conejas, gatas y perras, con o sin respiración artificial, anestesia etérea, con o sin descerebración, les llevan a concluir que no es indiferente el orden de administración consecutiva de dos substancias. Así la acción del pituglandol debilítase algo por administración previa fuerte de histamina. Con tratamiento previo por tiramina, resulta normal el pituglandol. Con acción previa del pituglandol produce luego la adrenalina su efecto normal. La peptona anula al pituglandol.

Niculescu (7) ha estudiado la ación separada o conjunta de diferentes substancias: extractos hipofisiarios, adrenalina, preparados de cornezuelo, imidazoletilamina. La beta imidazoletilamina, la infundibulina y la hipofisina producen en el útero un refuerzo del tono sin influenciar directamente al aparato que dirige al ritmo.

Guggisberg (8) ha estudiado comparativamente los medicamentos ocitócicos, y respecto de la Pituitrina señala que tiene rápida acción ocitócica; que con dosis pequeñas los movimientos uterinos siguen siendo normales; con dosis fuertes hay tetanizaciones.

(1) Herzberg, *Investigaciones clínicas con las substancias aisladas de la hipófisis*, «Deutsche Mediz. Wochenschr.», 1913, N.º 5, 207.

(2) Senge, *Pruebas clínicas, experimentales sobre el ocitócico hipofisiario*, «Deutsche Mediz. Wochenschrift.», 1913, p. 1833.

(3) Parisot y Mathieu, *Acción de los extractos del lóbulo posterior de hipófisis sobre los órganos musculares lisos*, «C. R. Soc. de Biologie», 1914.—*Las substancias extraídas del lóbulo posterior de la hipófisis*, «C. R. Soc. de Biologie», 14 Febrero 1914.

(4) Biedl A., «Innere Sekretion», 1913, II, (2.ª edición.)

(5) Sugimoto, *Investigaciones farmacológicas sobre el útero de cobaya aislado*, «Arch. fur Experim. Pathol. u. Pharmakol.», 1913, LXXIV, fsc. 1-2, 27.

(6) Frohlich A. y Pick E. P., *Consecuencias de la intoxicación por adrenalina, histamina, pituitrina, peptona y también de la intoxicación anafiláctica sobre el sistema nervioso vegetativo*, «Archiv. für Experim. Pathol. u. Pharmakol.», 1913, LXXI, fsc. 1, 23.

(7) Niculescu P., *Sobre las relaciones de la acción fisiológica de los extractos hipofisiarios, adrenalina, preparados de cornezuelo e imidazoletilamina*, «Zeitschrift für Experimentelle Pathologie und Therapie», 1914, XV, fsc. 1.

(8) Guggisberg, relator de la reunión conjunta de la Gynäcologische Gesellschaft der Deutschen Schweiz y de la Société de Gynéc. et D'Obstétrique de la Suisse Romande, 11 y 12 Julio 1914, ref. in «Zentralblatt Gynäkologie», 1914, N.º 45, p. 1394.

Lieb (1) ha hecho un estudio experimental comparado de los ocitócicos: cornezuelo y sus componentes, ergotina, betaimidazoletilamina, para hidroxifenilamina y aminas análogas de la putrefacción; ningún componente aislado tiene la acción del producto total. El extracto de lóbulo posterior hipofisiario es el más fuerte ocitócico. La quinina, isoquinolina (hidrastina, narcotina, laudanosina y sus derivados) como los derivados de cotarnina, estipticina y estiptol, poseen acción directa sobre la musculatura uterina.

Guggenheim (2) indica que el útero de rata sufre un aumento de tono por efecto de la acción de los preparados hipofisiarios, mientras que la oxifeniletilamina, imidazoletilamina y secacornina lo paralizan. Ha comprobado en úteros miomatosos de mujer, extirpados quirúrgicamente y mantenidos vivos en líquido de Ringer e inscribiendo sus contracciones por el método de suspensión, que el músculo reacciona elevando su tono de una manera cualitativamente igual por la acción de la beta imidazoletilamina que por la del pituglandol, y este efecto era igual al que producen estas substancias sobre los úteros de animales. Charteris (3), recientemente, ha hecho comprobaciones análogas sobre el útero de mujer aislado y aconseja estudiar sobre él a los ocitócicos.

Herring (4) ha estudiado nuevamente la acción de los extractos de diferentes porciones de la glándula. La hipófisis de *Raia clavata*, que no tiene parte nerviosa y sí intermedia, tenía acción ocitócica. De la hipófisis bovina, fué inactivo el extracto de lóbulo glandular, mientras que los extractos de las demás partes eran excitantes del útero. El de la parte nerviosa era 2 a 5 veces más activo que el de la parte intermedia.

Del trabajo de Catanzaro (5), sobre la acción del pituglandol sobre el útero aislado de los mamíferos, no conozco el texto original. Tampoco pude conseguir el trabajo de Heidelberg, Pittenger y Vanderkleed (6).

De gran importancia práctica es el trabajo de Roth (7) sobre valoración de los preparados hipofisiarios por su poder ocitócico, comparándolo con el de una dilución de beta imidazoletilamina al 1:20.000.000. Los valores comparativos que ha obtenido son: Pituitrina 7.5 (1 $c^3$ en 7500 de Ringer Locke da igual contracción que el tipo citado). Infundina (extr. Burroughs Wellcome) 7.5, Pituitary liquid de Armour 3.5, Hypophysin Lucius Meister 1, Extracto pituitario de Schering 1, Pituglandol 4. Como el Pituglandol contiene 10 o|o de lóbulo posterior y los demás preparados son al 20 o|o, resulta tener igual valor que los 2 primeros.

Un trabajo comparativo de Itagaki (8) menciona el aumento de tono producido en el útero de rata por el extracto de lóbulo posterior. La adrenalina inhibe las contracciones rítmicas, con o sin aumento de tono. El extracto tiroideo, en general inactivo, aumenta a veces el tono; los de útero, testículo y cerebro no tienen efecto apreciable. Los de cuerpo amarillo aumentan el tono.

Según Gunn J. A. y Gunn J. W. C. (9), la adrenina, por vía venosa, relaja al útero de cobayo, mientras que la pituitrina lo hace contraer.

Waddell (10) ha observado aumento de amplitud y tono del útero masculino aislado de conejo.

En lo que sigue daremos un resumen de nuestras investigaciones personales, publicadas en parte desde 1911 en diferentes artículos.

### *Investigaciones personales en animales*

De las dos porciones macroscópicas de la hipófisis es activo el lóbulo posterior, mientras que el anterior tiene una acción excitante muy débil o nula, o bien deprime al útero. Los dos tejidos del lóbulo posterior macroscópico son activos, siéndolo más la neurohipófisis que la parte intermedia, cuyo tejido es epitelial y distinto del de la parte glan-

(1) Lieb, *Acción farmacológica de las drogas ecbólicas*, in «Zentralblatt für Gynäkology», 1914, N.º 22.
(2) Guggenheim, «Therap. Monatschr.», 1912, 26 — «Bioch. Zeitschr.», 1914, lxv, 189 - *Acción de la Betaimidazoletilamina (Imido Roche) sobre el útero humano*, in «Zentralblatt für Gynäkology», 1914, N.º 22. p. 825.
(3) Charteris J. F., *Acción del extracto pituitario sobre el útero superiviviente*, «Glasgow Medic. Journ.», 87, N.º 2, in «Journ. Americ. Med. Assoc.», 1917, N.º 14, 1068.
(4) Herring P. T., *El origen del material activo del lóbulo posterior del cuerpo pituitario*, «Quarterly Journal of Exper. Physiol.», 1914, viii, 245, y 267.
(5) Catanzaro, *Estudio comparativo sobre la acción de algunas substancias sobre el útero aislado de los mamíferos*, «Giorn. int. di Sc. Med.», 1915, xxxvii, fsc. 4, 145, cit. por referencia.
(6) Heidelberg, Pittenger y Vanderkleed. «Journ. Amer. Pharm. Ass.», Columbus 1914, cit. por referencias.
(7) Roth G. B., *Titulación de los extractos pituitarios*, «Hygienic Laboratory», U. S. P. H. S. 1916, Bull. N.º 100.
(8) Itagaki, *Acción de ciertos extractos glandulares sobre el útero de la rata*, «Quarterly Journal of Exper. Physiol.», 1917, xi, N.º 1, 39.
(9) Gunn J. A. y Gunn J. W. C., *Acción de ciertas drogas sobre el útero del cobayo y de la rata*. «Journ. of Pharm. and Exp. Therap.», 1913-14, v, 527.
(10) Waddell A. J., *Farmacología del útero masculino*, «The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics», 1916, ix, 171.

dular. Esta comprobación mía de la actividad de la parte intermédia ha sido confirmada por Herring.

Por lo tanto, los extractos empleados en Obstetricia deben prepararse exclusivamente con el lóbulo posterior macroscópico.

Son perfectamente activos los extractos de la hipófisis de todos los mamíferos, aves, reptiles y de muchos de los peces (corbina, merluza, bagre).

Son igualmente activos los macerados y los cocimientos, pero estos últimos son más fáciles de preparar y se conservan mejor. Puede prepararse con extraordinaria facilidad un extracto perfectamente activo del siguiente modo: machacar un peso dado de lóbulos posteriores, hervirlo 5 minutos con 3 veces su peso de solución salada fisiológica acidulada con ácido acético (1 gota en 50 $c^3$), filtrar y guardar el filtrado; hervir de nuevo durante

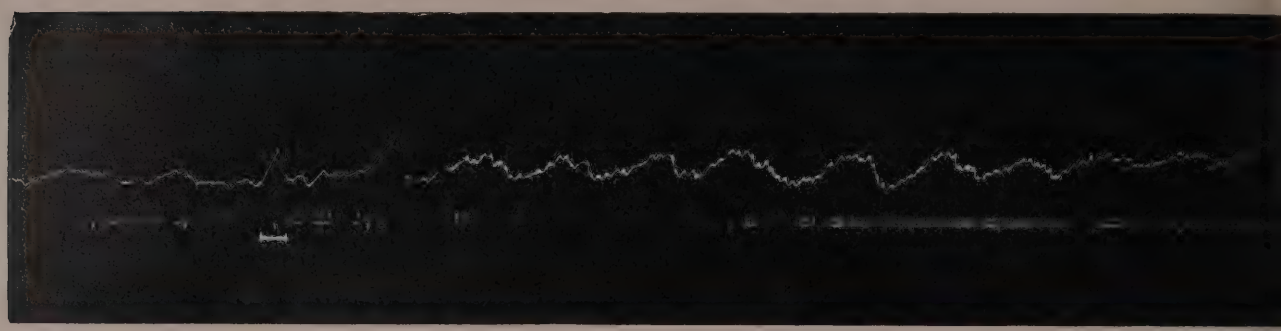


Fig. 116 — Perra 17 kgr. cloralosada, línea blanca: inyección venosa (safena) de 9 $c.^3$ de decocto al 1 % de lóbulo posterior de hipófisis de buey, útero: método de suspensión — Tiempo en segundos y minutos. — Reducción a los $^2/_5$ del tamaño natural.

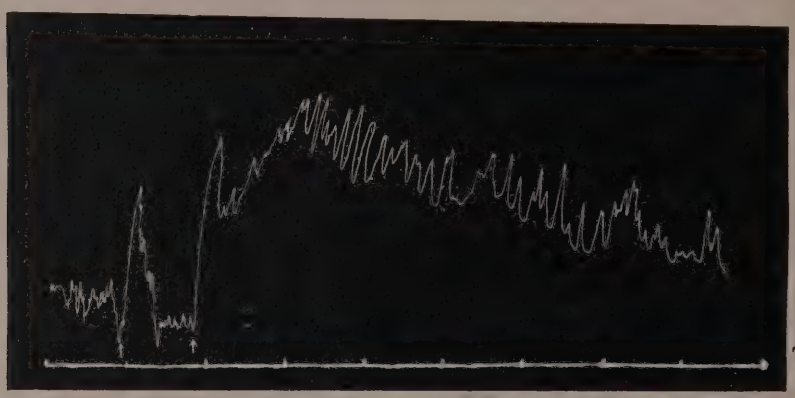



Fig. 117 — Utero de coneja adulta, no gravida, 1870 gr. (método de suspensión); inyección yugular de 1 $c.^3$ de cocimiento desalbuminado al 20 % de lóbulo posterior, (desalbuminación con subacetato de plomo en caliente, eliminación del exceso de lóbulo por $SO_4\ H_2$, neutralización). La primera inyección es de cocimiento de levadura de cerveza.

10 minutos a los lóbulos con 3 veces su peso de la misma solución, filtrar y reunir éste y el anterior filtrado. Estas ebulliciones deben hacerse a fuego lento y evitando las evaporaciones. A los líquidos reunidos se añade ácido acético (basta una gota para 50 cc.) Se hierve y filtra hirviendo, pues así el precipitado de proteínas coaguladas está bien separado. Al líquido filtrado se le lleva con agua destilada a un volumen 5 veces mayor que el peso de los lóbulos empleados. Envasar en ampollas de 1 $cm^3$ y esterilizar por tindalización o por ebullición a 100°, día por medio, 3 veces. Se obtiene así un extracto activo al 20 por 100 de lóbulo posterior, título universalmente aceptado. Pueden prepararse también las soluciones con agua salada fisiológica acidulada N|150, pues se obtiene un líquido claro y que se conserva bien merced a esa acidez.

En 1911 obtuve (1) una substancia que llamé "principio activo de los extractos

(1) Houssay B. A., *Le principe actif des extraits hypophysaires*, «Revista de la Sociedad Médica Argentina, 1911, 268.

hipofisiarios" y que tenía todas las propiedades de ellos, pero era un producto impuro. Engeland y Kutscher (1) aislaron luego una substancia que estimulaba solamente al útero. Fühner (2) aisló 4 substancias activas con desigual acción uterina. Baudoin (3) modificó mi método de obtención. Ancel y Bouin (4) criticaron a todos los métodos anteriores porque dan principios impuros y propusieron a su vez dos métodos nuevos. De todas estas substancias ha alcanzado alguna boga la que preparan Lucius Meister y Brüning, según las indicaciones de Fühner, con el nombre de Hypophysin.

Respecto de la crítica de estos procedimientos y de los experimentos de contralor, ver la pág. 32, en la cual se explican los argumentos que prueban la pluralidad de principios activos. Parece tratarse de aminas compuestas. No es exacto que sean segregadas al líquido céfalorraquídeo, como afirma Cushing (5).

Los extractos recientes tienen todas las propiedades fisiológicas, pero cuando se alteran (acción del tiempo, del aire y de la luz, calor prolongado a 100º, etc.), las pierden progresivamente de la siguiente manera:

1º Desaparece la acción hipertensora, pero el extracto produce la bradicardia y refuerzo de latidos, la acción sobre los órganos musculares lisos, la respiración, etc.

2º Debilítase la acción sobre el corazón, el refuerzo cardíaco es débil; pero aún persiste poco disminuída la acción sobre el útero e intestino y sobre la respiración, etc.

3º Perdida la acción sobre la presión, la cardíaca y la de contraer los órganos musculares lisos, persiste algo la acción sobre la respiración y sobre todo la galactogoga, que es la última en desaparecer, aunque va atenuándose desde el principio.

A esta alterabilidad de los extractos se deben los efectos algo variables que han señalado los autores que no han preparado ellos mismos sus soluciones y han empleado productos comerciales, a menudo alterados.

Pero aun con extracciones directas pueden obtenerse solutos de acciones fragmentarias, por ejemplo: con alcohol ácido se pueden obtener extractos que, evaporados incompletamente y redisueltos en agua, influencian a la respiración y apenas o nada a la presión y al corazón. Herring obtuvo extractos de la parte intermedia que carecían de la acción cardiovascular y renal; pero que, sin embargo, contraían al útero aislado. Parece, pues, que en la glándula existiera esa serie de substancias que vemos revelarse durante la alteración.

Estos hechos hacen suponer que todas estas substancias deben tener íntimo parentesco químico y que al ir alterándose, al disgregarse, resisten más algunos núcleos químicos activos mientras que otros son más lábiles.

Fühner anuncia que ha preparado diferentes principios activos, y es el caso de preguntarse si realmente eran preexistentes o han nacido en las manipulaciones y si futuros investigadores no multiplicarán aún el número de substancias activas.

Para la titulación del valor de los solutos o extractos convendrá, como aconseja Fühner, emplear como reactivo biológico el mismo órgano sobre el que luego se ha de aplicar fisiológica o terapéuticamente el extracto. Pero si se quiere saber si el extracto tiene el máximum de poder posible, y todas las acciones en su plenitud, convendrá, sin discusión, buscar su efecto sobre la presión arterial del perro o del conejo. Ella es modificada de una manera bastante específica en animales de una misma especie, y merece preferencia porque es la primera acción que se pierde cuando los extractos comienzan a debilitarse. La manera mejor de realizar estas pruebas es comparando el efecto obtenido con el que produce un extracto recién preparado con glándula fresca. Los animales serán anestesiados con cloralosa (perro) o uretano (conejo) y las inyecciones serán venosas y rápidas.

La titulación del poder de los extractos por el útero aislado de cobaya (Dale y Laidlaw, Fühner, Roth) es aconsejable (ver pág. 39).

He realizado experimentos sobre el útero *in situ* y aislado y parte de mis experimentos fueron publicados en 1911.

En hembras preñadas (las dosis son mucho más altas que las que se han empleado en la mujer y probablemente será peligroso dar a ésta dosis proporcionales), no se obtiene siempre el aborto, pero sí se produce según mis comprobaciones en un quinto de los casos, como lo he obtenido en perras, gatas, conejas y cobayas. En cambio, he

(1) Engeland R. y Kutscher Fr, *Las substancias fisiológicamente activas de la hipófisis*, «Zeitschrift für Biologie», 1912, LVII, 527.

(2) Fühner H., *Sobre las substancias activas aisladas de la hipófisis*, «Deutsche Mediz. Woch.», 13 Marzo, 1913, N.º 11. 491; «Zeitschrift für die gesamte Exper. Mediz.», I, 397 — *Sobre la acción de Pituitrina e histamina sobre el útero aislado*, «Therapeutische Monathefte», 1913, XXVII, 202. — *La hipófisis y sus principios activos*, «Berliner Klin. Woch.», N.º 6, 1914.

(3) Baudoin A., *Sobre la investigación del principio activo de la hipófisis*, «C. R. Soc. de Biologie», 1913.

(4) Bouin P. y Ancel P., *Sobre un procedimiento para aislar la substancia activa del lóbulo posterior hipofisiario*, «C. R. Soc. de Biologie», 1914, LXXVI, N.º 2, 62. — *Sobre un segundo método de extracción del principio activo del lóbulo posterior hipofisiario*, «C. R. Soc. de Biologie», 1914, LXXVI, N.º 3, 110.

(5) Cushing y Goetsch, *Respecto de la secreción del lóbulo infundibular de la hipófisis y su presencia en el líquido céfalo raquídeo*. «American Journal of Physiology», 1910, XXVII, 60.

tenido conejas que recibían día por medio durante meses 1 $c^3$ de soluto al 20 por 100 de lóbulo posterior y cuya gestación llegó a feliz término.

Comprobaciones análogas han sido hechas ya por otros autores. Carraro vió un aborto; G. Etienne y A. Remy (1), la interrupción de la gestación en una coneja, mientras que en otras evolucionó normalmente; Parisot y Mathieu (2), ningún aborto, aún en dosis tóxicas; J. Livon (3), en cobayas grávidas, no observó ninguna expulsión prematura, producto de concepción; con algunos extractos, al día siguiente, expulsaban productos muertos.

Con útero *in situ* he obtenido gráficos en perras cloralosadas y en conejas anestesiadas con uretano. La solución hipofisiaria era administrada por vía venosa. El útero inscribía sus movimientos por el método de suspensión. El útero estaba rodeado por un tubo cilíndrico vertical de vidrio lleno de líquido de Locke y ligado a la piel. En perras preñadas he hecho pocos experimentos; se produjo en seguida un aumento considerable del tono y la aparición de fuertes contracciones rítmicas, intensas y de larga duración. No he visto relajación inicial; el efecto es persistente y puede reproducirse con nuevas inyecciones.

En el útero de conejas de buen peso, anestesiadas con cloralosa o uretano, he obtenido constantemente un fuerte aumento de tono, más o menos pronunciado, sgún la dosis. Cuando éstas eran muy pequeñas y la elevación de tono resultaba menor, había refuerzo de la ritmicidad, contracciones amplias con ritmo normal, a veces acelerado; pero, en general el tono subía mucho y el órgano se veía pálido y contracturado, y mientras que las contracciones rítmicas disminuían, y aún, en algún caso, había al principio un estado de tetanización; luego las contracciones iban aumentando lenta y paulatinamente.

Los úteros grávidos y en segundo término los de hembras lactantes eran mucho más sensibles que los no grávidos y en reposo fisiológico, pero se contracturaban fácilmente.

Las reinyecciones a los 20-90 minutos eran activas, pero el efecto era casi siempre menor que en la primera inyección.

Aun cuando una segunda inyección hipofisiaria fuese ineficaz, la inyección de adrenalina tenía su efecto habitual.

El efecto uterino no tiene ningún paralelismo con la acción sobre la presión.

Con útero aislado de cobaya grávida había publicado ya en 1911 algunos resultados. He comprobado, confirmando a Dale y Laidlaw y a Fühner, que el útero de cobaya virgen reacciona con mayor uniformidad, pero es más sensible el útero de cobaya preñada o lactante, aunque tiene la desventaja de contracturarse a veces expontáneamente, y de presentar amenudo cierta irregularidad en sus contracciones.

Produce un aumento considerable del tono muscular con achicamiento de las contracciones, que luego recuperan poco a poco su amplitud, al mismo tiempo que el tono cede lentamente. Lavando bien el preparado, puede volver a obtenerse el efecto hipofisiario.

Extractos que al alterarse no elevan ya la presión y sólo producen bradicardia, tienen aún intensa acción uterina.

### *Acción sobre el útero de la mujer*

Las aplicaciones terapéuticas iniciadas por Blair Bell (4) a fines de 1909 y por Hofbauer, (5) han dado lugar a una copiosa literatura, habiéndose difundido enormemente en todas partes la aplicación de este oeitócico. No me ocuparé aquí de la parte clínica, que ha sido muy bien estudiada.

He de mencionar, sin embargo, algunos estudios en que se recogieron gráficos de la acción uterina en la mujer.

Según Hahl (6), después de algunos minutos de la inyección subcutánea se registran con el tocodinamómetro de Westermark y Wasenius que no hay tetanización, si no es excesiva la cantidad del medicamento, sino que las contracciones siguen normales, más cortas aunque fuertemente reforzadas; pausas más cortas y durante ellas algo aumentada la presión intrauterina.

Malinowsky (7) ha comprobado que en dosis apropiadas se producen prontas y seguras contracciones; la presión intrauterina experimenta considerable aumento, término

(1) Etienne G. y Remy A., *Influencia de los extractos tiroideos e hipofisiarios sobre la gestación en el conejo*, «C. R. Soc. de Biologie», 23 Enero 1912, p. 197.

(2) Parisot y Mathieu, *Acción de los extractos del lóbulo posterior de hipófisis sobre los órganos musculares lisos*, «C. R. Soc. Biol.», 1914.

(3) Livon J., *Los extractos hipofisiarios en Obstetricia*, «C. R. Soc. de Biologie», 16 Julio 1912, p. 361.

(4) Blair Bell, *El cuerpo pituitario y el valor del extracto infundibular en el shock, inercia uterina y paresia intestinal*, «British Med. Journ.», 1909, 1609.

(5) Hofbauer, *Extracto hipofisiario como medicamento obstétrico*, «Centralbl. f. Gynäk.», 1911, xxxv, 137.

(6) Hahl, *La utilidad de la Pituitrina en obstetricia*, «Finska Läkaresälls Kapets Handlinger» in «British Medic. Journ.», 16 Diciembre 1911.

(7) Malinowsky, *De la acción de la Pituitrina sobre la contracción uterina durante el parto*, «Zentralb. f. Gynäk.», 1912, N.° 43, 1425.

medio 29,5 mm. Hg.; se acortan los dolores en una duración media de medio minuto; se acortan también las pausas; la presión intrauterina es alta durante las pausas. En la mayor parte de los casos las contracciones conservan sus caracteres fisiológicos; a veces se producen verdaderas tempestades de contracciones subintrantes, con dosis fuertes, cuya duración media es de 11 minutos. Período óptimo de aplicación: el expulsivo y el fin del dilatante. Durante ese período parece completamente innocua para la madre y el hijo. En 2 casos hubo tétano uterino.

Análogas comprobaciones gráficas han hecho Bar con sus discípulos Siguret y Pellisier (1), etc. Fabre con Rhenter (2), etc. En nuestro país ha recogido gráficos el doctor Iraeta.

Es corriente oir establecer una oposición completa entre la acción del cornezuelo y

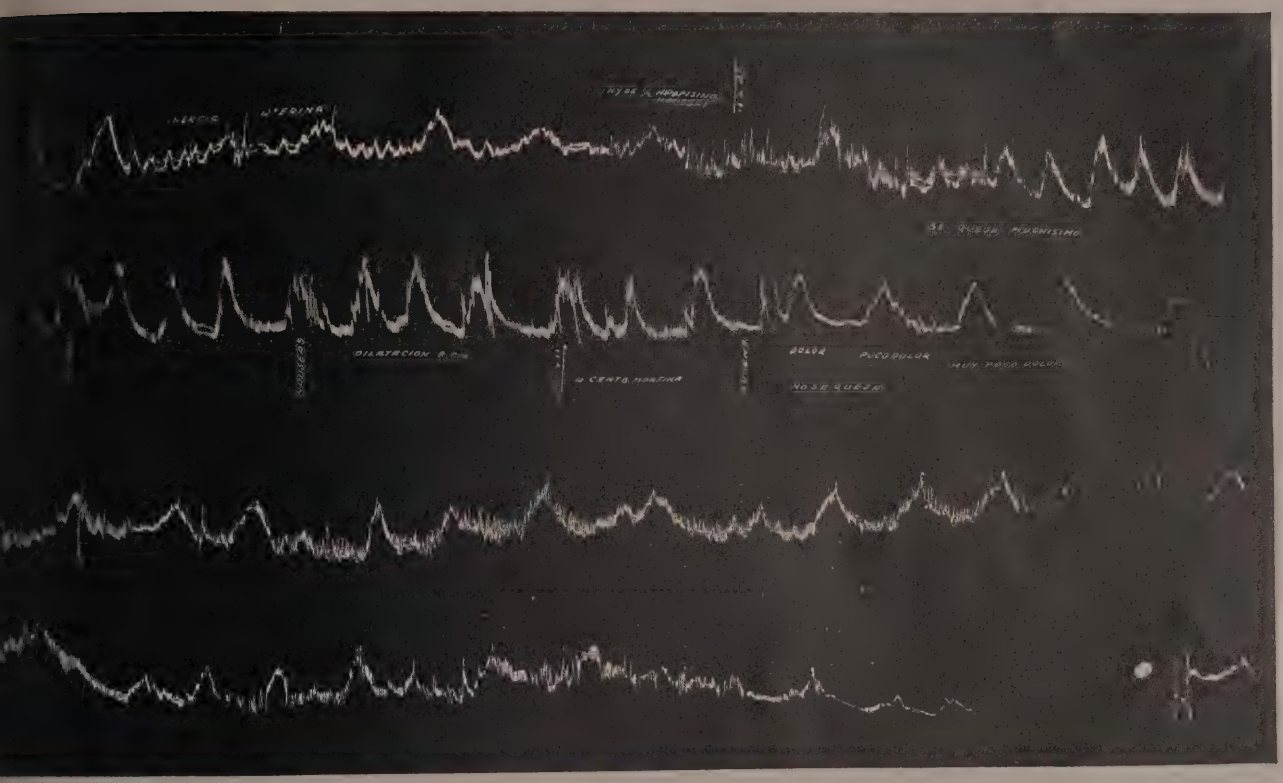



Fig. 118 — Este gráfico reproduce las contracciones de una parturiente que tenía inercia uterina. A las 10 h. 12' se le inyecta medio centímetro cúbico de solución del principio activo de 0,10 g. de lóbulo posterior de hipófisis de novillo; a los 5' se despiertan las contracciones intensas y dolorosas; se le inyectan 4 centígramos de morfina y se ve en el trazado que desde ese momento las contracciones disminuyen en número e intensidad, hasta desaparecer completamente. El trabajo del parto se detiene. Histerografía externa. (Dr. Iraeta, 1916).

la de los extractos hipofisiarios; el cornezuelo produciría tetanización y los extractos hipofisiarios estimularían las contracciones rítmicas y no tetanizarían.

Tal modo de ver es erróneo; ambas substancias tetanizan en dosis altas, y en dosis menores estimulan sin tetanizar. Hay, sin embargo, un margen más amplio con los preparados hipofisiarios, que pueden emplearse en las dosis terapéuticas corrientes con menos peligro de tetanizar. Hay que hacer constar que además de ésta hay otras diferencias entre la acción de ambas substancias.

Un último punto deseo tocar y es el que se refiere a la asociación de los preparados del opio y sus alcaloides con los productos hipofisiarios. Schmid, Beruti, entre otros, emplearon pantopón y extracto hipofisiario en una misma enferma; pero es sobre todo

(1) Siguret y Pellisier, *Acción del extracto de lóbulo posterior de la hipófisis*, «Arch. Nouvelles d'Obstétr, et de Gynécol.», 1912.

(2) Fabre y Rhenter, *Contracción uterina del trabajo y extracto de hipófisis*, «Reunion Obstétricale de Lyon», 13 Mayo 1912, in «Clínica y Laboratorio», 1912, N.° 12, 383. — Fabre, *De la histerografía*, «Arch. d'Obst. et de Gynécol.», 1913, IV, 307.

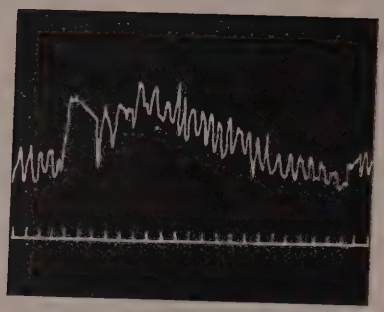


Fig. 119 — Útero separado de coneja grávida en 40 c.³ de líq. de Ringer-Locke; adición de 0,5 c.³ de cocimiento de lóbulo posterior al 20 %.—Tiempo en 30 segundos

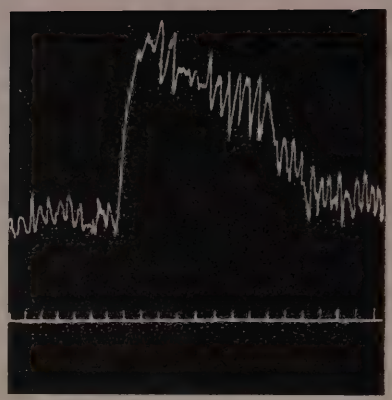
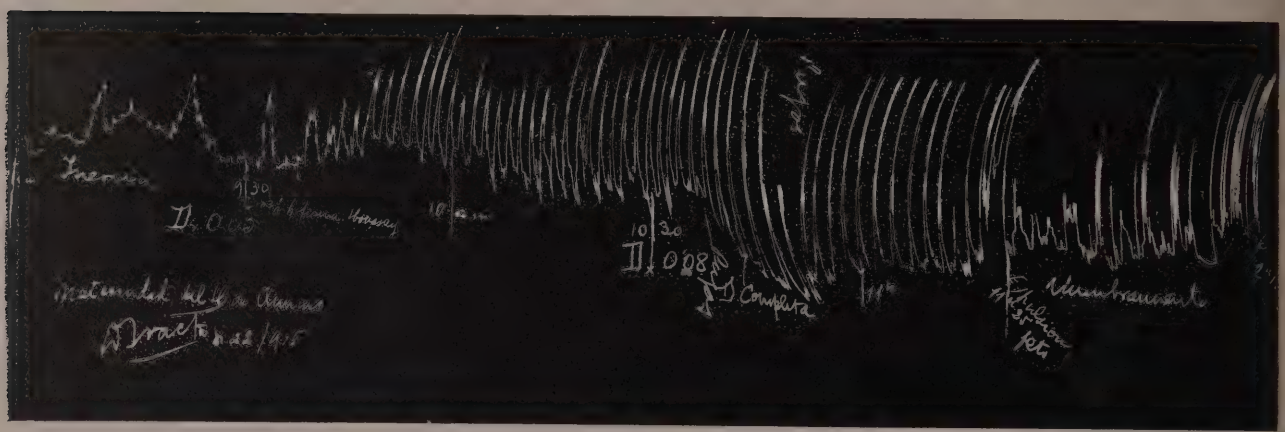
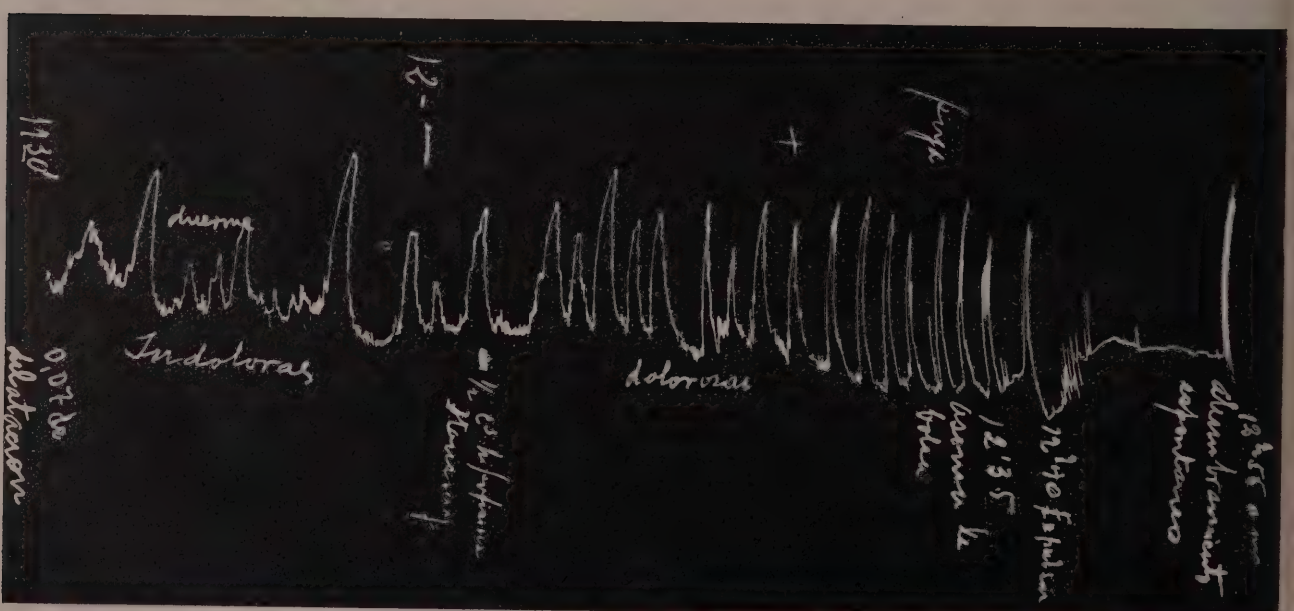


Fig. 120 — Útero separado de coneja virgen en 40 c.³ de Ringer-Locke; adición de 0.5 c.³ de cocimiento de lóbulo posterior de hipófisis al 20 %. — Tiempo en 30 segundos.





Figs. 121 y 122 — Acción del extracto desalbuminado de hipófisis sobre el útero de mujeres con malas contracciones. — Histerografía externa, (gráficos del Dr. Iraeta).

después de la presentación del profesor E. Cantón a la Academia de Medicina de Buenos Aires en 1915 de un producto bautizado con el nombre de partoanalgia, cuando el asunto ha merecido especial interés. Este analgésico obstétrico, ideal según el autor, es una mezcla de 0,04 gramos de morfina y 0'10 gramos de extracto de hipófisis (que equivalen a la ínfima dosis de 0,2 g. de glándula entera o sea 0.04 g. de lóbulo posterior, es decir, 0,2 $c^3$ de las soluciones hipofisiarias comunes).

En un estudio clínico y experimental muy metódico, el Dr. Iraeta (1) ha demostrado acabadamente los inconvenientes de la analgesia morfínica en el parto, pues alarga o detiene a veces el trabajo, obliga a más frecuentes intervenciones obstétricas, y con la cual se intoxican en grado variable el 38,5 por 100 de los fetos y algunos mueren. Esto último ha sido confirmado por el profesor Recasens.

Por mi parte, he comprobado que el extracto hipofisiario no neutraliza en ningún grado el poder tóxico de la morfina. Que, aún con mayores proporciones de extracto hipofisiario, 10 veces y más que las que propone Cantón, la mezcla influencia a la presión arterial del perro, al útero de coneja y al exófago de sapo, exactamente lo mismo que la morfina sola.

Los gráficos que ha obtenido Iraeta, en la mujer, prueban lo mismo; hubo con mucha frecuencia disminución de contracciones, algunas veces muy marcada. Los resultados del autor, por ser registrados gráficamente, deben reputarse de mucho mayor valor que las simples apreciaciones subjetivas obtenidas por la palpación.

Tales resultados eran de preverse, dada la ínfima cantidad de extracto hipofisiario, cuando aún dosis 10 veces mayores pueden ser neutralizadas por esa dosis de morfina, (fig. 118).

En buena lógica, si la anestesia morfínica fuera aconsejable, se podría inyectar morfina, y luego, si hiciera falta, la dosis conveniente de extracto hipofisiario.

El uso de los preparados de morfina y opio a altas dosis no debe generalizarse, ya que producen, según Iraeta, síntomas de intoxicación en 38,5 por 100 de los fetos, algunas pocas veces la muerte, y que estas substancias perjudican la dinámica uterina, de lo que resulta un mayor número de intervenciones obstétricas.

## Acción sobre órganos musculares lisos masculinos

Waddell (2) ha observado aumento de tono y amplitud del útero masculino aislado de conejo. El mismo autor (3) ha comprobado que el mismo extracto (Pituitrina Parke Davis, extracto pituitario de Armour) no tiene acción sobre el *vas deferens* quiescente.

## Acción sobre la pupila

Meltzer y Clara Meltzer y más tarde Ehrmann, comprobaron la acción midriática de la adrenalina en los ojos aislados de rana. Cramer (4) demostró que también los extractos de lóbulo posterior de hipófisis de buey producen una dilatación evidente de las pupilas de los ojos enucleados de rana. Con extractos concentrados, la dilatación era evidente en una o dos horas, con extractos diluídos en doce o más. La substancia que actúa sobre la pupila no es la misma que estimula la actividad renal. Los extractos secados desde hace varios meses y que son inactivos para el ojo de la rana, provocan una vasoconstricción poco acentuada, pero conservan enteramente su propiedad diurética.

Borchardt (5), Pal (6), han confirmado estos resultados. Según Bayer (7) hay en la hipófisis una substancia que dilata la pupila, soluble en alcohol e insoluble en éter; es termoestable.

Cattapano (8) vió que los extractos de timo, hígado, páncreas y riñón, tiroides y bazo, poseían una pequeña acción midriática; que los de músculo y cerebro eran inactivos. Las propiedades de estos extractos eran menores que las de los de hipófisis y cápsulas suprarenales; las de estas últimas eran más poderosas, pero su efecto menos duradero.

La inyección endovenosa de los extractos hipofisiarios produce miosis, que han seña-

(1) Iraeta D., *Los analgésicos en el parto*, «Revista de la Asoc. Médica Argentina», 1916, xxiv, N.º 136, 93.

(2) Waddell J. A., *La Farmacologia del útero masculino*, «Journ. Pharm. and Exp. Therap.», (Balt.) 1916, ix, 171.

(3) Waddell J. A., *La farmacologia del «vas deferens»*, «Journ. of Pharmacol. and exp. Therap.», 1916, viii, 551.

(4) Cramer W., *Nota de la acción de los extractos de hipófisis sobre el ojo de rana enucleado*, «Quarterly Journal of Experimental Physiology», 1908, i, 189.

(5) Borchardt L., *Glucosuria hipofisiaria y sus relaciones con la diabetes en la acromegalia*, «Zeitschrift f. Klinische Mediz.», 1908, lxvi, 322.

(6) Pal, *Acción del extracto de hipófisis*, «Wiener Medizinische Wochenschrift.», 1909, N.º 3. 138.

(7) Bayer G., *Substancias midriáticas en la hipófisis*, «Wiener. Klin. Woch.», 1909, N.º 23, 835.

(8) Cattapano E., *Sobre la acción midriática de los extractos y de liquidos orgánicos*, «Presse Médicale», 1910, N.º 77, 24 Septiembre, p. 713.

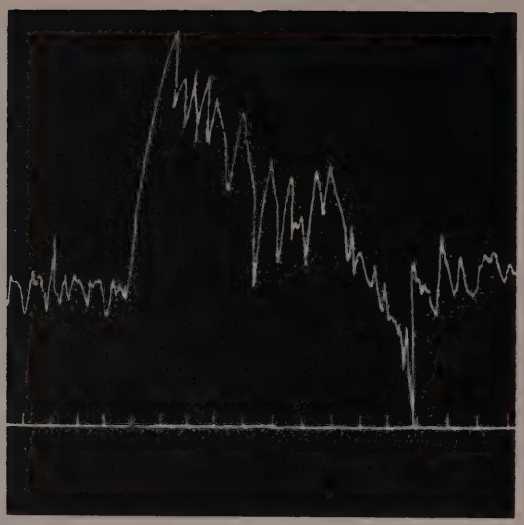
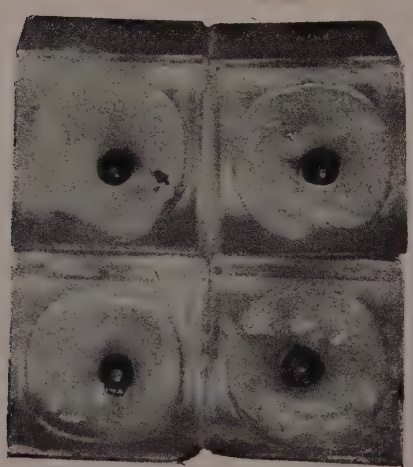


Fig. 123 — Útero de perra (suspensión); inyección safena de 0,5 c.³ de cocimiento desalbuminado de lóbulo posterior, al 20 %. — Tiempo en minutos.

Fig. 124 — Músculo aislado de pié de caracol.

Fig. 125 — Músculo aislado de pié de caracol.

Fig. 126 — Músculo aislado de pié de caracol.



Testigos

Con extracto de hipófisis

Fig. 127 — Ojos de rana enucleados; arriba: testigos en solución de Cl Na al 7 %; abajo: el izquierdo a la media hora, el derecho a las dos horas de sumergirlos en decocto al 5 % de lóbulo posterior de hipófisis de novillo, en solución de Cl Na al 7 %.

lado Mairet y Bosc (1), Silvestrini (2), etc., y que ha sido estudiada especialmente por Houssay (3), por Mattirolo y Gamma (4) y por Githens y Meltzer (5).

La miosis, en el conejo, es muy pronunciada; al mismo tiempo se observan fuertes convulsiones, paro respiratorio en expiración, depresión cardíaca. La miosis se produce aún con dosis pequeñas, y aunque los demás fenómenos sean poco intensos o falten en parte.

Con dosis submortales acontece, a veces, que después de presentarse estos síntomas, aparecen fenómenos paralíticos inversos: el animal suele quedar acostado e inmóvil, no se defiende si se le toca; luego, al atenuarse algo este estado, se observan por una parte midriasis, y por otra parálisis del tren posterior, fenómenos que duran cinco o diez minutos y que luego se atenúan. Estos fenómenos indican claramente que la miosis es producida principalmente por una excitación bulbar del motor ocular común y la midriasis por paresia ulterior del mismo. Sin embargo, también la inyección subconjuntival de extracto hipofisiario produce miosis en el conejo sano no inyectado, pero es necesaria una dosis bastante fuerte; el efecto aquí es local (excitación del músculo constrictor del iris?). Es difícil asegurar si estos efectos sobre los centros nerviosos dependen de una acción tóxica específica sobre los mismos, o bien de la anemia bulbar que se produce en los primeros momentos de depresión cardiovascular que siguen a la inyección de dosis muy fuertes de extractos de hipófisis. Cuando se arranca el simpático cervical y el ganglio cervical inferior, en el conejo, la miosis producida por la simpáticotomía se acentúa; al revés de lo que pasa con la adrenalina, con la cual se dilata la pupila privada de inervación simpática. La adición de soluciones hipofisiarias a la adrenalina disminuye ligeramente la acción midriática de esta última sobre el ojo de conejo. La instilación de adrenalina en el ojo de un conejo, previamente inyectado con solución hipofisiaria, produce midriasis menor que en el ojo de un conejo normal no inyectado.

De manera que las acciones sobre la pupila, adrenalínica e hipofisiaria, son antagónicas y no sinérgicas.

Según R. Argañaraz (6), la instilación de solución de principio activo hipofisiario dilata la pupila humana.

Mattirolo y Gamma (7) han observado la miosis, y su desaparición por inyección de adrenalina. Afirman que si se inyecta esta substancia cuando ha desaparecido la miosis, la pupila queda sensibilizada para sufrir la acción adrenalínica.

Los resultados de Githens y Meltzer (5) confirman a los nuestros. La inyección de adrenalina (2 mg.) a conejos normales produce una moderada y corta dilatación pupilar; la Pituitrina (0,5 a 1 $c^3$) produce constricción. En conejos con los ganglios simpáticos cervicales extirpados, la adrenalina produce marcada midriasis, la Pituitrina una marcada miosis. La inyección simultánea de adrenalina y pituitrina a un conejo con extirpación ganglionar unilateral produce midriasis de ese lado (predominio de la acción de la adrenalina) y miosis del otro lado (predominio de acción de la Pituitrina).

## Acción sobre el músculo "retractor penis"

He visto como Bottazzi (8) y antes que él, que los preparados de hipófisis producen contracción de este músculo *in situ* o aislado. Hay elevación fuerte del tono.

(1) Mairet y Bosc, *Investigaciones sobre los efectos de la glándula pituitaria aplicada a los animales, al hombre sano y a los epilépticos*, «Arch. de Phys. norm. et Path.», 1896, 603-613.

(2) Silvestrini, *Sobre la acción del extracto acuoso del lóbulo posterior de la hipófisis sobre la presión sanguínea y el corazón*, «Rivista Critica di Clinica Medica», Florencia, 1905, VI, N.° 28.

(3) Houssay B. A., *Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios; ensayos sobre la fisiología del lóbulo posterior de la hipófisis*, «Tesis de Buenos Aires», 1911. — *De la acción de los extractos de hipófisis y de su principio activo sobre los órganos de musculatura lisa*, «Rev. Centro Estudiantes de Medicina», 1911, N.° 122; an in «Presse Méd.», 1912, N.° 99, 1011. — *La asociación adrenalino hipofisiaria y sus aplicaciones terapéuticas*, «Rev. Soc. Méd. Argentina», 1912, XX, N.° 116, 541. — *Estudio fisiológico y terapéutico sobre los extractos hipofisiarios y sobre su principio activo*, «Argentina Médica», 1912, N.os 49-50, X, 925-931. — *Acción comparada de la adrenalina y del principio activo de los extractos hipofisiarios*, «Argentina Médica», 1913, II, 201.

(4) Mattirolo y Gamma, *Sobre la acción cardiovascular del extracto hipofisiario*, «Pathologica», 1914, 129.

(5) Githens y Meltzer, *Influencia de la Pituitrina y Adrenalina sobre la pupila del conejo normal o ganglioctomizado*, «Scientif. Proced. of the Americ. Soc. of Pharmacol. and Exper. Ther.», in «The Journ. of Pharmacol. and Exper. Therap.», 1917, IX, N.° 6.

(6) Argañaraz R., *Contribución al estudio de los extractos hipofisiarios y de la asociación adrenalino hipofisiaria en oftalmología*, «La Semana Médica», 4 Septiembre 1913, N.° 36, 517.

(7) Mattirolo y Gamma C., *La acción de la adrenalina sobre los ojos de los animales tratados por preparados tiroideos e hipofisiarios*, «Lo Sperimentale», 1913, supl. fsc. IV, 343; in «Pathologica», 1914, 129.

(8) Bottazzi, *Nuevas investigaciones sobre los músculos estriados y sobre los músculos lisos de animales homeotermos*. «Arch. Ital. de Biol.». 1917, LXV, 265.

## Acción sobre las células melanóforas

Spaeth (1) considera a los melanóforos cutáneos como células musculares lisas modificadas. A raíz de investigaciones detalladas acerca de la acción de diversas substancias activas, acaba de proponer el uso de las escamas pigmentadas de un pez telósteo, el *Fundulus heteroclitus*, como preparado superviviente adecuado para titular la acción fisiológica de los extractos de hipófisis. El valor de los mismos se aprecia por el tiempo que tardan en hacer retraer a los melanóforos y por ende en decolorar a la escama. Como tipo de comparación emplea una solución tipo de parte de Cl K O; 1 N y 2,5 partes de Cl Na 0,1 N; esta solución decolora a las escamas en 30 segundos a 1 minuto. El color vuelve en sol. de Cl Na. Los experimentos se efectúan a 22°.

## Acción sobre los músculos de invertebrados

*Músculos del pie del caracol*

Presentaba un interés particular el estudio de su comportamiento en presencia de soluciones hipofisiarias, por tratarse de un músculo liso voluntario, especie de tipo fisiológico de transición entre los músculos lisos y estriados de los vertebrados.

Extraído del animal, mantenido superviviente e inscriptas sus contracciones expontáneas, o sus variaciones de tono, se observa invariablemente que en presencia de soluciones hipofisiarias aumenta enormemente su tono, reforzándose también las contracciones rítmicas si las había, o aparecen si no existían antes. Con dosis fuertes sólo se observa el aumento del tono muscular.

(1) Spaeth R. A., *Respecto de un nuevo método para titular fisiológicamente los extractos pituitarios y otras drogas*, «Journ. Pharm. and exp. Therap.», 1918, XI, N.º 3, 209.

CAPITULO XI

# ACCIÓN SOBRE EL MUSCULO ESTRIADO

El primer trabajo experimental que conozco sobre este punto es de la señorita J. Joteyko (1). Estudiando la acción de la adrenalina, tuvo la idea de investigar la de otros productos glandulares sobre los caracteres de la contracción aislada y de la curva de la fatiga. Empleó *Hypophysis sicc. pulvis* Merck (es decir, polvo seco de hipófisis de terneros recién sacrificados) y del cual un gramo equivalía a seis y medio de glándula fresca. Ponía a macerar 0.50 g. en 15 o 20 $c^3$ de soluto isotónico de cloruro sódico al 7.5 o|oo, filtrando a la media hora de contacto. Tomaba los dos músculos gastrocnemios de una rana y colocaba uno de ellos en solución isotónica pura y al otro en el macerado hipofisiario; después de 15 minutos a una hora los cargaba en un miógrafo y observaba la curva de fatiga. Este contacto prolongado asegura la sensibilización del gastrocnemio de la rana, que es más difícil por ser rico en fibrillas y pobre en sarcoplasma. El gastrocnemio de sapo era, en cambio, muy sensible, por predominar el sarcoplasma. Obtuvo resultados semejantes a los que suministraba la adrenalina con los extractos de hipófisis, de ovario, de testículo y de tiroides. Todos estos venenos fisiológicos de los músculos demostraron las siguientes propiedades: escalera muy acentuada, elevación de la línea del tono, tendencia a las contracturas y al desdoblamiento de las sacudidas, acciones tanto más enérgicas cuanto más ricos eran los músculos en sarcoplasma. Serían, pues, excitantes sarcoplásmicos.

He empleado en mis experiencias (2) los mismos solutos hipofisiarios que para el estudio de la presión arterial y además el Pituglandol y la Pituitrina. Como no comprobé actividad de los de lóbulo anterior y la hallé manifiesta en los de lóbulo posterior, concluí por emplear exclusivamente estos últimos. Los músculos fueron siempre gastrocnemios de rana (*Leptodactylus ocellatus*) y sapo (*Bufo marinus*), *in situ* o bien aislados. Bueno es advertir que el músculo de dicha rana tiene propiedades fisiológicas muy especiales, como ser su gran resistencia al curare y su sensibilidad a la adrenalina. Los animales con la médula destruída recibían la inyección en la vena abdominal de 2 a 20 gotas del soluto de lóbulo posterior, de título variable desde 1 a 20 o|o. La excitación eléctrica farádica del músculo era directa; pero cuando sólo se había destruído la médula y no se había empleado curare, la excitación fué a veces muscular y otras veces farádica bipolar por intermedio del nervio ciático. Se excitaba con la corriente farádica máxima de apertura.

Los experimentos que publiqué en 1911 han sido repetidos y completados por el Dr. Guglielmetti, quien ha estudiado comparativamente la acción de la adrenalina y de otras substancias químicas sobre la fatiga muscular. Los extractos hipofisiarios tienen una acción parecida a la de la adrenalina y algunas aminas, pero más débil.

Inyectados por vía subcutánea a una rana o sapo, no se consigue modificar la curva de la fatiga, salvo excepción rarísima. La adrenalina actúa intensamente por esa vía.

Por vía venosa se observa casi en seguida después de la inyección, en la curva descendente de fatiga, una recuperación de altura de las contracciones que pueden llegar a su

(1) Joteyko J., *La función muscular*, «Enciclopedie Scientifique», O. Doin, edit., Paris, 1909. — *Influencia de los venenos glandulares sobre la contracción muscular*, (XIV Congreso Internacional de Medicina de Madrid de 1903). — *Influencia de la adrenalina y de algunos otros productos glandulares sobre la contracción muscular*, «Journal Médical de Bruxelles», 1903, Nos. 27-28-29.

(2) Houssay B. A., *Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios*, Tesis de Buenos Aires, 1911.

primitiva amplitud, aunque no la suelen alcanzar. Esta recuperación es generalmente menor en altura y duración a la que da la adrenalina. Puede faltar.

Es menester cuidar de que la inyección no sea de un extracto demasiado concentrado, pues podría parar al corazón; en ese caso la curva de fatiga declina inmediatamente. No puede atribuirse la recuperación muscular a una mejor circulación muscular, pues que estos extractos provocan vasoconstricción (método Läwen Trendelenburg); tan es así, que las dosis demasiado altas resultan menos convenientes que las medianas, pues aquéllas pueden producir una constricción vascular excesiva y, por lo tanto, anemiar al músculo.

Para excluir la acción del corazón y para apreciar el grado de vasoconstricción, se experimentó en ranas cuyas patas posteriores se irrigaban por perfusión hecha con líquido de Ringer isotónico para rana, que llegaba por una cánula puesta en la aorta descendente de la rana eviscerada y que estaba unida a un frasco de Mariotte que aseguraba una presión constante. El líquido de retorno salía por la vena abdominal, en la que estaba colocada una delgada cánula de cuyo extremo libre caían las gotas sobre un inscriptor aéreo o eléctrico. En cuanto se inyectaba solución hipofisiaria en el tubo aferente se observaba un aumento de altura de las contracciones del músculo y la vasoconstricción.

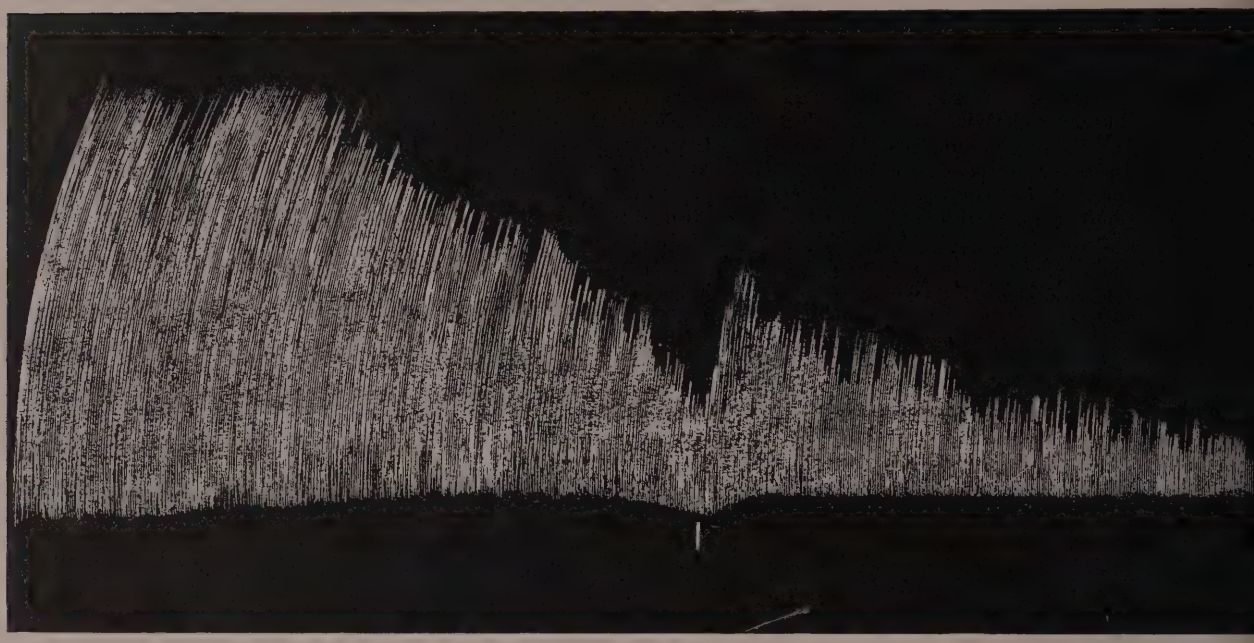


Fig. 128 — Curva de fatiga de un gastrocnemio de sapo, aislado y sumergido en solución de cloruro sódico al 7 °/₀₀. En el punto de la raya vertical blanca se la cambia por decocto al 3 °/₀ de lóbulo posterior de hipófisis de buey en solución de cloruro sódico al 7 °/₀.

Cuando el trazado de fatiga está en su comienzo, no se observa aumento de la amplitud normal de las contracciones. El se produce cuando la curva de fatiga está en su parte descendente o muy poco después que el músculo ha dejado de responder a los estímulos. La inyección no produce efecto si se hace algún tiempo después de haber cesado las contracciones.

Una segunda inyección no vuelve a producir recuperación; pero una inyección de adrenalina vuelve a producirla muchas veces. Esto es interesante, porque la recuperación producida por una primera inyección de adrenalina se reproduce difícilmente con una segunda inyección de la misma substancia.

En cuanto a la acción de estos extractos sobre el músculo estriado no fatigado, bueno es advertir que es poco intensa y no puede compararse con la que producen sobre los músculos lisos.

Con músculo aislado, poníamos un gastrocnemio o sartorio en un cilindro de vidrio con Ringer, inscribiendo cada 2 o 5 minutos sus contracciones y, después de recogidas 5 o 10, agregando la solución hipofisiaria en Ringer. Pueden inscribirse paralelamente las contracciones del otro gastrocnemio del mismo animal, dejado constantemente en Ringer isotónico para rana. Otras veces se dejaba uno de los músculos 30 minutos en solución de

Ringer con hipófisis y el otro en Ringer solo; después de ese tiempo se estudiaban comparativamente las curvas.

En otros casos se comprobó un aumento de altura, pero muy inconstante, en el gastrocnemio de ranas con médula destruída y a las que se hacía una inyección venosa hipofisiaria. Es menester emplear excitaciones farádicas de mediana intensidad y muy espaciadas. Antes del experimento, esperar 30'-60' después de preparar el dispositivo. Estos datos experimentales han sido encontrados por Guglielmetti, estudiando la acción de la adrenalina.

La acción de recuperación durante la fatiga se aprecia con dificultad en el músculo aislado y sumergido en solución de hipófisis; se produce pocas veces. Esto prueba una vez más cuán inferior es el procedimiento de impregnación al de perfusión.

El efecto de los extractos hipofisiarios sobre el músculo estriado no fatigado, aunque es poco intenso y falta amenudo, se traduce por: 1º, elevación ligera de tono (que se ve también en las curvas de fatiga), 2º, refuerzo ligero de la contracción (en el menor número de casos, en general nada); 3º, ligero alargamiento de la línea de descenso.

En resumen, podemos sentar las siguientes conclusiones:

1º Los extractos hipofisiarios pueden hacer recuperar la contractilidad a un músculo fatigado. Esta propiedad la tienen otras substancias, especialmente la adrenalina, algunas aminas y aminoácidos. La acción hipofisiaria se produce casi exclusivamente por vía venosa, mientras que la adrenalina obra también por vía subcutánea. La acción hipofisiaria es débil y puede faltar.

2º Alargan algo la duración y altura del fenómeno de la escalera.

3º Suelen prolongar un poco la línea de descenso de la contracción muscular simple.

4º Elevan a veces el tono muscular, especialmente en músculos fatigados.

5º Aumentan muy inconstantemente, la altura de las contracciones.

Markeloff (1), en un trabajo que sólo conozco por referencia, ha experimentado en perros la influencia comparativa de varios extractos endócrinos sobre el ergograma, con preparados comerciales y con extractos glicerinados frescos, y resulta de sus conclusiones que pueden agruparse las glándulas de secreción interna en dos grupos: uno, de las que estimulan la actividad muscular, como ser tiroides, testículo, hipófisis y suprarrenales, otro, de las que la deprimen, como ser las paratiroides, páncreas y timo.

Rogers, Coombs y Rahe (2) han estudiado la acción de un extracto preparado por ebullición de la glándula en solución salada, el líquido fué filtrado y tratado por 10 o|o de ácido acético; separado el precipitado por filtración, se hirvió, filtró, se alcalinizó débilmente con hidrato de sodio. El extracto pituitario así preparado no tuvo acción sobre la fatiga muscular, lo que no es de extrañar, ya que los principios activos hipofisiarios se descomponen fácilmente por acción de los álcalis.

Algo más tarde, Trerotoli (3) hizo algunos experimentos en el hombre y comprobó que las inyecciones de adrenalina aumentan la fuerza muscular, pero que en cambio las inyecciones subcutáneas de extracto acuoso de lóbulo posterior hipofisiario no tenían ninguna acción manifiesta sobre la curva de fatiga, recogida 5 a 20 minutos después de la inyección (ergografía, excitación farádica cada 1 o 2 segundos).

Según Bottazzi (4) la hipofisina no ejerce sobre el músculo estriado (preparación diafragmática de animales adultos o de feto de buey) ninguna acción comparable a la que produce sobre los músculos lisos.

Dejo voluntariamente a un lado los resultados terapéuticos observados en miastenias, etc., por el uso de la medicación hipofisiaria, pues se trata de problemas muy diferentes quizás de los que aquí estudiamos.

Langley (5) ha observado que el extracto pituitario (Vaporole B. Wellcome, 1 $c^3$., 1 solo experimento) inyectado en el músculo estriado que presenta fibrilaciones a consecuencia de habérsele seccionado su nervio, no consigue modificar dicho fenómeno, a pesar de producir palidez durante 1|2 hora, mientras que la adrenalina reduce la fibrilación como comprobaron Langley y Kato.

(1) Markeloff G. I., *Influencia de los extractos de glándulas sin canal excretor sobre la curva ergográfica*, «Obosz. psichiat. nevrol.», San Petersburgo 1912, xvii, 350; «Roussky Vratch», 1913, xii, 1140; citado según Harrower, «Practical Hormontherapy», 1914.

(2) Rogers John, Coombs Helen C. y Rahe Jessie M., *Efectos de los extractos de órganos sobre la contracción de los músculos voluntarios*, «The Amer. Journ. of Physiol.», 1918, xlv, N.º 2, 97.

(3) Trerotoli A., *Acción de algunos extractos de glándulas de secreción interna sobre la curva de la fatiga, (hipófisis y cápsulas suprarrenales)*, «Riforma Médica», 1911, 25 set. N.º 39. p. 1070-1077 — Del mismo: *Hipófisis y cápsulas suprarrenales*, «Revista Crítica di Clínica Médica», 1911, N.º 41, xii, 665.

(4) Botazzi, *Nuevas investigaciones sobre los músculos estriados y lisos de los animales homeotermos*, «Arch. Ital. de Biol.», 1917, lxv, fsc. i, 17.

(5) Langley J. N., *Observaciones sobre músculo privado de inervación y sobre músculo en regeneración*, «Journal of Physiology», 1917, li, N.º 6, 377.

CAPITULO XII

# ACCIÓN SOBRE EL CRECIMIENTO GENERAL Y SEXUAL Y SOBRE OTROS FENÓMENOS DE CRECIMIENTO, REGENERACIÓN, ETC.

Se han hecho numerosas investigaciones con la esperanza de observar una influencia marcada de la administración glandular sobre los fenómenos de crecimiento. Bien explicable es este interés, ya que la patología demuestra la intervención glandular en estos fenómenos (acromegalia, infantilismo hipofisioprivo, distrofia adiposo-genital, etc.) Sin embargo, los resultados obtenidos, con ser importantes, no están del todo a la altura de esta expectativa.

La literatura publicada forma una documentación heterogénea, aparentemente caótica y a veces contradictoria; pero, como veremos en el resumen final, parecen vislumbrarse claramente algunos hechos importantes. Las investigaciones próximas confirmarán o rectificarán las opiniones recientes, en apariencia bien fundadas y decisivas.

Relataremos primero, en forma sucinta, las investigaciones publicadas.

## Acción sobre el crecimiento general y sexual

*Trabajos publicados*

Caselli (1) inyectó macerado glicérico de hipófisis de buey, en partes iguales, durante 4 horas a conejos de 10 días y perros de 40 a 60 días de edad. Diariamente 1 $c^3$ subcutáneo; en algunos animales duplicó la dosis. Afirma que las inyecciones prolongadas de jugo de hipófisis a animales en crecimiento, no lo modifican de manera positiva, pero en algunos casos retardan su marcha progresiva. Hay que observar, sin embargo, que de sus protocolos publicados resulta constante retardo del desarrollo, aunque no muy intenso, y además que algunos animales murieron en caquexia.

Cerletti (2), suponiendo que la hipófisis influyese sobre el crecimiento del esqueleto, eligió las glándulas de un animal joven, aun en desarrollo: cordero (cada hipófisis pesaba unos 0.30 g.) Experimentó con 16 cobayos, 36 conejos y 6 perros, que dividió en lotes por pariciones y subdividía en parejas de pesos aproximados; un animal era inyectado y el otro servía de testigo; hizo combinaciones variadas de sexos en estos lotes. Preparaba el jugo o extracto tomando las hipófisis de corderos, bien despojadas de sus envolturas conjuntivas, a las que añadía una gota de glicerina por cada glándula y trituraba con lana de vidrio, centrifugaba el líquido; el residuo sólido era triturado nuevamente con poca solución fisiológica, centrifugaba y recogía el líquido, repitiendo este tratamiento 5 o 6 veces, hasta obtener tantas jeringas de líquido como hipófisis empleaba.

Practicó inyecciones a conejos y cobayos de 3|4 de hipófisis cada 5 o 6 días, intra-

(1) Caselli A., *Estudios anatómicos y experimentales sobre la fisiopatología de la glándula pituitaria, (Hypophysis cerebri)*, ed. Calderini, Reggio Emilia, 1900.

(2) Cerletti, *Efectos de la inyección del jugo de hipófisis y de otros jugos orgánicos sobre el crecimiento somático*, Roma 1909 - Pathologica, II. — *Efectos de las inyecciones de jugo de hipófisis sobre el crecimiento somático*, «Rendic. della R. Accad. dei Lincei.», 15 Julio y 5 Agosto 1906, «Archiv. Ital. de Biol.», 20 Abril 1907, fsc. 1, p. 123-124.

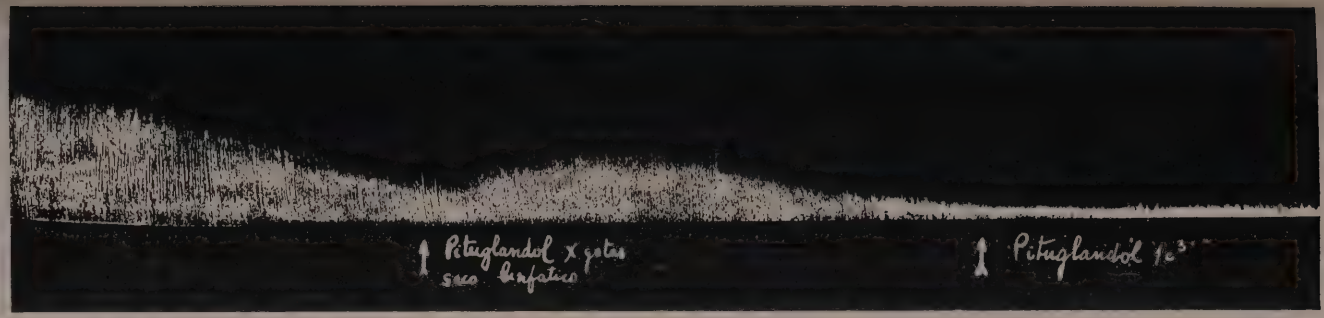



Fig. 129 — Curva de fatiga del gastrocnemio de una rana 130 g. médula destruida, cargado con 100 g., 25 excitaciones por minuto; el gráfico duró 50 minutos, excitación farádica bipolar del ciático; 1.ª inyección: en el saco linfático dorsal de 0,5 c.³ de Pituglandol Roche; 2.ª inyección: en el mismo sitio de 1 c.³ de Pituglandol.

Fig. 130 — Curva de fatiga del gastrocnemio de un sapo de 200 g. con médula destruida; en la flecha se inyecta 0,5 c.³ de Pituglandol Roche por la vena abdominal; recuperación de altura de las contracciones musculares y elevación de tono. — El trazado duró 163 minutos, gastrocnemio cargado con 100 g., 23 excitaciones farádicas bipolares del ciático por minuto (corriente máxima de apertura).

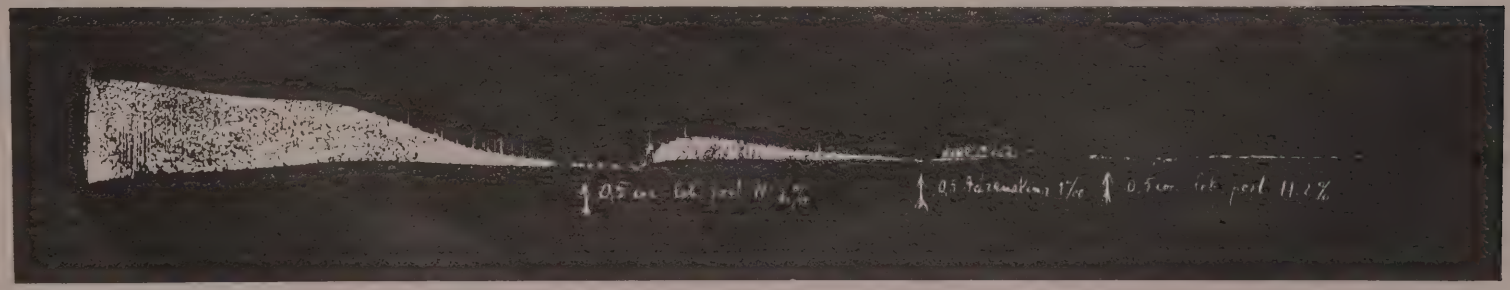


Fig. 131 — Curva de fatiga del gastrocnemio de una rana de 90 g., cargado con 50 g.; 35 excitaciones farádicas bipolares del ciático (máxima de apertura) por minuto. — Producida la fatiga se inyectan en la vena abdominal sucesivamente: 0,5 c.³ cocimiento al 20 % de lóbulo posterior hipófisis bovina, luego 0,5 c.³ de solución de adrenalina Parke Davis al 1 %o. — En ambos casos hay recuperación de contractilidad; no así con una 3.ª inyección de 0,5 c.³ de cocimiento al 20 % de lóbulo posterior de hipófisis. — El gráfico dura en total 51 minutos.

peritoneales; fueron muy bien toleradas. Debió desechar la vía hipodérmica porque producía nódulos caseosos o abcesos subcutáneos. A los perros inyectó cada tres días el equivalente de una hipófisis; a un testigo inyectó 1 $c^3$ de solución fisiológica con 2 gotas de glicerina. A uno le suspendió las inyecciones a los 50 días, mientras que a otro le duplicó entonces la dosis. Pesaba los animales cada 10 días y les medía las patas posteriores (perro), poniéndoles la pierna en ángulo recto con pantorilla y el pie en ángulo recto con el muslo; tomaba como puntos de referencia el calcáneo y la protuberancia rotuliana. Las mediciones eran repetidas y tomaba la media. Hace notar que todo error es importante por el poco largo de los miembros del perro; es mucho mayor aún en cobayos y conejos. Observó retardo en el aumento de peso y en el desarrollo de los huesos.

Ulteriormente ha verificado experimentos comparativos, inyectando animales hermanos, a algunos con extractos de hipófisis bovinas y otros con los de tiroides o de músculo. El retardo del crecimiento fué mayor en los inyectados con extracto tiroídeo, no lo hubo en los inyectados con extracto de músculo. En los animales inyectados con hipófisis el peso de los huesos era menor. Hubo fenómenos de hiperfunción en la hipófisis y la tiroides y nada en los huesos.

Lewandowski (1) afirma, por investigaciones personales, que la acción de la ingestión de preparados hipofisiarios actúa intensamente sobre la nutrición. Hasta le parece que a dosis iguales sobrepasa la de los preparados tiroídeos (en ambos casos tabletas Burroughs Wellcome Co.) En los animales adultos no había modificaciones óseas; pero en los animales en crecimiento producíase un verdadero raquitismo, a veces de alto grado, con paro del crecimiento y del peso corporal, hasta valores de 1|3, comparando los animales tratados con sus hermanos testigos.

Sandri (2), administrando durante 2 meses lóbulo nervioso y glandular de hipófisis de buey à ratas en crecimiento, ha observado un notable paro en el desarrollo cuando fueron alimentadas con lóbulo posterior; la diferencia entre las alimentadas con lóbulo glandular y las ratas normales era menos marcada. Al examen histológico no halló ninguna lesión de los vasos, ni de los órganos, ni del sistema nervioso. Practicando en cobayos muy jóvenes inyecciones de las diferentes partes de la glándula hipofisiaria, comenzando por dosis mínimas y aumentando hasta llegar a dosis elevadas, observaba que a los 75 días del comienzo de la prueba los cobayos inyectados con extracto de lóbulo posterior o con extracto de la glándula entera no habían alcanzado el volumen de los cobayos testigos. Habiendo interrumpido las inyecciones, dejó en vida a algunos de los animalitos inyectados, los cuales, al cabo de 3 meses, tenían casi el volumen de los cobayos normales testigos. La parte glandular que produce efectos tóxicos es la parte posterior del lóbulo glandular (parte intermedia).

Parhon y Golstein (3) administraron a un pollo por vía bucal, y a intervalos variables, en 67 días, de una a diez glándulas por vez, y observaron que crecía más que un hermano testigo.

Dunan (4) ha inyectado a 2 conejos extracto de hipófisis, un conejo hermano servía de testigo. Hubo en los inyectados un crecimiento más lento y aun detención.

Aldrich (5) ha experimentado con ratas blancas y con cachorros. En las ratas blancas jóvenes, que ingerían cuotidianamente 30 mg. de parte anterior de hipófisis de buey recién desecada, no hubo modificación del crecimiento. La ingestión de 30 mg. de parte posterior actúa poco, dificulta algo el crecimiento. En el experimento en cachorros empleó 5 hembras y 2 machos de una misma parición. Separó 2 lotes, cada uno con un macho, alimentados con 1 parte de pan y 2 de leche. A un grupo hacía ingerir diariamente en cápsulas 50 a 75 mg. de lóbulo anterior fresco bovino, recién desecado y desengrasado. Al segundo lote administraba testículo y ovario. La adición de lóbulo anterior no estimulaba el crecimiento, como lo demostraban las pesadas. Afirma que el crecimiento no es impedido por ingestión de hipófisis o de testículo o de ovario. En algún caso particular la adición de lóbulo anterior a la dieta puede acelerar el crecimiento.

Según Aldrich, han hecho experimentos Lewis y Miller (6) con ratas blancas jóvenes, a las cuales se administró uno u otro lóbulo glandular, sin haber obtenido ningún resultado (peso, esqueleto a los rayos X).

(1) Lewandowski, *Los fundamentos de la organoterapia*, «Zeitschrift für diätet. physikal. Therapie», v, 74.

(2) Sandri O., *Contribución a la Anatomía y a la fisiología de la hipófisis*, «Archives Italiennes de Biologie», 1909, li, 336-348; «Rivista di Patol. nerv. e mentale», 1908, 518-550.

(3) Parhon y Golstein, *Las Secreciones Internas*, 1909, 71.

(4) Dunan F., *Rol de la hipófisis en la nutrición*, «Presse Médicale», 10 Abril 1911, Tesis de Paris, 1914.

(5) Aldrich T. B., *Sobre alimentación de ratas blancas jóvenes con las partes anterior y posterior de la glándula pituitaria*, «American Journal of Physiology», 1912, p. 94. — *Sobre alimentación de cachorros con lóbulo anterior de la glándula pituitaria*, «American Journal of Physiology», 1912, p. 353.

(6) Lewis D. D. y Miller J. L., *Relación de la hipófisis con el crecimiento y efecto de la alimentación con lóbulo anterior y posterior*, «Arch. of Intern. Med.», 1913, xii, 137.

Schafer (1) ha experimentado con grupos de ratas blancas jóvenes, alimentadas con partes iguales de pan y leche, a cuya dieta agregó 0.75 g. de hipófisis, u ovario, o tiroides, dosis que aumentó luego, hasta llegar a veces a sextuplicarlas. Estudió el metabolismo (P y Ca y Mg excretados, N excretado y retenido, peso, cantidad de orina y heces) durante las 3 semanas anteriores y el tiempo total de los experimentos (4 meses) totalizando los datos semanalmente. La adición de tejido ovárico o pituitario en pequeñas dosis a la dieta normal de las ratas en crecimiento tuvo poca o ninguna influencia sobre el crecimiento y el metabolismo. La adición de idénticas cantidades de tejido tiroídeo aumentó el consumo de alimentos, especialmente en las ratas más jóvenes, con aceleración del crecimiento y retención del nitrógeno. Al mismo tiempo, el metabolismo nitrogenado aumentó grandemente, como lo demostró el aumento de nitrógeno excretado, especialmente el urinario. Había algunas diferencias en ambos sexos. La excreción de fósforo pareció no ser influenciada por la adición de ovario o pituitaria; aumentó con tiroides, si se agregó ésta más allá de ciertas proporciones. Pareció haber aumento de excreción de Ca y Mg en los animales alimentados con pituitaria y tiroides si se comparaba con los que recibían ovario. Pero las variaciones eran considerables en diferentes experimentos, lo que hace dudoso este resultado.

Según Perrin y Remy (2), las conejas inyectadas con extracto de hipófisis rara vez son fecundadas, pero la inyección ulterior de extracto tiroídeo anula esa acción.

Iscovesco (3) ha empleado en sus estudios un producto diferente. Inyectó el lipoide que ha extraído del lóbulo anterior glandular (v. Composición química) y cuyas propiedades generales hemos descripto ya. En dosis de 1|2 cg. diario, en solución aceitosa al 1 o|o, produjo una acción evidente sobre el peso y el crecimiento. En los animales inyectados (2 grupos de conejos, el 1º con 2 testigos y 6 inyectados, 8 meses de edad; el 2º con conejos de 4 1|2 meses, 6 testigos, 8 inyectados, observados durante 115 días) el peso creció menos que en el de los testigos, y esto especialmente en el segundo lote.

Los experimentos de Gudernatsch (4) merecen especial mención. Alimentando renacuajos de *Rana temporaria* y *R. esculenta* con distintos órganos de mamífero, observó efectos diferentes con cada uno de ellos. Los resultados más marcados se obtuvieron con tiroides, hubo una diferenciación precoz con paro del crecimiento, resultando ranitas en miniatura; la metamórfosis se producía en pocos días y se anticipaba en semanas a la de los testigos. El timo producía efectos totalmente opuestos, resultando larvas gigantes, pues aumentaba el crecimiento y se detenía la metamórfosis o era demorada. Con testículo, suprarrenal, ovario, hipófisis, hígado, deberá estudiarse más para sacar conclusiones. El timo dió larvas oscuras melanóticas, con la suprarrenal fueron muy claras y albinas, con el hígado resultaron verdoso-oscuras.

Behrenroth (5), en colaboración con Vorpahl, ha experimentado en varias series de ratas jóvenes. Inyectando 0.2 $c^3$ de pituitrina, había apatía, pérdida de apetito; si se continuaban las inyecciones sobrevenía paro del desarrollo, caía el pelo y podía llegar a producirse la caquexia. Estos síntomas retrogradaban por interrupción del tratamiento. No hubo diferencias del largo de los huesos. Hubo un desarrollo precoz y marcado de los órganos sexuales, especialmente de la espermatogenesis testicular.

Wulzen (6) ha observado que el crecimiento de jóvenes pollos es retardado por adición a su dieta de lóbulo anterior de pituitaria de buey fresca y no modificada; esto se evidencia tanto en el peso corporal como en la longitud de los huesos largos. Este retardo se acompaña de involución del timo, la cual debe tener relación causal con él. Estos efectos son más marcados en los machos que en las hembras. El retardo de crecimiento en pollos ha sido observado también por Pearl (7) pero sin atraso de la época de postura de los huevos.

Pearl y Surface (8), inyectando intraperitonealmente polvo de hipófisis bovina des-

(1) Schafer E. A., *La función de la hipófisis cerebral*, Berna 1911. — *Efectos sobre el crecimiento y el metabolismo de la adición de pequeñas cantidades de tejido ovárico pituitario y tiroideo al régimen normal de ratas blancas*, «Quarterly Journal of Experimental Physiology», 1912, v, N.º 3, 203.

(2) Perrin y Remy, *Influencia de diversas secreciones internas sobre la aptitud a la fecundación*, «C. R. Soc. de Biologie», 1912, LXXII, 42.

(3) Iscovesco H., *Nuevas investigaciones sobre las propiedades homo y héteroestimulantes de ciertos lipoides (testículo, tiroides, hipófisis, suprarrenales); propiedades fisiológicas y terapéuticas*, «Soc. Médicale des Hôpitaux», 13 Diciembre 1912. — *Contribución a la fisiología del lóbulo anterior de la hipófisis: el lipoide (H B D) de la hipófisis*, «C. R. Soc. de Biologie», 29 Noviembre 1913, XXV, 45.

(4) Gudernatsch J. F., *Experimentos de alimentación de renacuajos: 1.º influencia de órganos específicos dados como alimentos sobre el crecimiento y diferienciación, etc.*, «Archiv. für Entwicklungsmech.», 1912, XXXV, 457.

(5) Behrenroth E., *Sobre la influencia de los extractos de hipófisis sobre la presión sanguínea del hombre con observaciones sobre algunas pruebas de inyección en animales en crecimiento*, «Deutsche Archiv für Klinische Medizin». 1914, CXIII, fsc. 3-4, 393.

(6) Wulzen Rosalind, *El lóbulo anterior de la pituitaria en su relación con el crecimiento de las aves*, «American Journal of Physiology», 1914, Mayo 1, XXXIV, N.º 2, p. 127.

(7) Pearl R., *Estudio sobre la fisiología de la reproducción en la gallina doméstica. Efecto de la alimentación con substancia pituitaria y cuerpo amarillo sobre la producción de huevos y el crecimiento*. «Journ. Biol. Chemistry», 1916, XXIV, N.º 2, 123.

(8) Pearl R. and Surface F. M., *Sobre el fracaso del cuerpo pituitario (lóbulo anterior) para activar el ovario en reposo*, «The Journ. of Biolog. Chemistry», 1915, XXI, 95.

engrasado con éter de petróleo y suspendido en solución salina, a gallinas cuyo ovario estaba en reposo, no observaron ninguna activación del ovario en el sentido de que la ovulación apareciera antes que en plazo normal. En cambio, L. N. Clark (1), alimentando con lóbulo anterior a gallinas cuya producción de huevos iba declinando, obtuvo un aumento de producción, apreciable ya a los 4 días del comienzo. Estos experimentos han sido criticados por Pearl (2), quien, por ingestión en gallinas cuya producción declinaba, no obtuvo aumento; alimentando pollos no observó adelanto ni atraso en la aparición de las funciones del ovario, aunque el crecimiento corporal se atrasaba; Pearl hace notar que las oscilaciones que presenta la postura obligan a tener cuidado antes de hacer deducciones.

En los experimentos de Hoskins (3), la ingestión de hipófisis no produjo efecto ninguno en el crecimiento de ratas blancas.

Maxwell (4) ha observado un retardo de crecimiento en los pollos por administración de lóbulo anterior; el cual era más marcado con dosis mayores. Este efecto no era impedido por la administración simultánea de timo. Después de 3 meses de tratamiento, se hallaba al examen *postmortem* que el timo era más pequeño que en testigos que ingerían hígado.

Robertson (5), en lauchas blancas, con ingestión diaria de 0.125 g. diarios de lóbulo anterior bovino, al comienzo de la 4ª semana de edad (fin del 2º ciclo de crecimiento), observó un retardo de crecimiento durante la primera parte del 3er. ciclo (6ª a 20ª semana); pero en la última parte de este 3er. ciclo (20ª a 60ª semana) se aceleró el crecimiento, de modo que al año pesaron más que los testigos; aunque más chicos, eran más compactos. Los machos así tratados eran muy peleadores (algo análogo señaló Iscovesco con su lipoide). Suspendiendo la administración, el retardo de crecimiento era seguido por un supercrecimiento compensador. Idénticos efectos que el lóbulo anterior produce el lipoide aislado del mismo, con el nombre de *Tethelin*.

Esta substancia, administrada a la madre, no influencia a la laucha lactante, pero ingerida por ésta desde que abre los ojos, después de 14 días del nacimiento, resulta acelerar el 2º ciclo de crecimiento (2ª a 5ª semana), pero con un marcado retardo del 3er. ciclo, aun cuando se interrumpa la *Tethelin* al fin de la 5ª semana (Robertson y Delprat) (6).

La administración diaria por boca de 4 mg. de *Tethelin* a lauchas de 5 semanas produce un notable cambio en la velocidad y marcha del crecimiento, idénticos a los que produce la administración de lóbulo anterior, esto es retardo inicial (durante las primeras 10 semanas del 3er. ciclo de crecimiento), seguido por aceleración ulterior. Con la *Tethelin*, estos efectos eran exagerados (la dosis de *Tethelin* equivalía a 5 veces la dosis de lóbulo anterior que se dió en los experimentos primeros). El pelo de los animales alimentados con *Tethelin* era más abundante, liso y blando y persistía así a mayor edad que en los testigos (supone R. que *Tethelin* estimula a los tejidos epiteliales). *Tethelin* aceleró la recuperación del peso después de la inanición y también acortó marcadamente el tiempo de cicatrización de heridas producidas extirpando pequeños fragmentos de piel.

Corper (7) ha observado que *Tethelin* no modifica la evolución de la tuberculosis experimental del cobayo.

Northrop (8) añadió *Tethelin* a los alimentos de la larva de *Drosophila* (mosca de las frutas), sin que hubiera ninguna acción apreciable.

Schmidt (9) ha podido cultivar a ciertos bacterios en *Tethelin*. No se producían subs-

(1) Clark L. N., *El efecto de la substancia pituitaria sobre la producción de huevos de la gallina doméstica*, «The Journ. of Biolog. Chemistry», 1916, xxiv, 123.

(2) Pearl R., *Efecto de la ingestión de las substancias pituitaria y de cuerpo amarillo sobre la producción de huevos y el crecimiento*, «The Journ. of Biolog. Chemistry», 1916, xxiv, 123.

(3) Hoskins E. R., *Modificaciones del crecimiento por alimentación con tiroides, timo, hipófisis y substancia pineal*, «Journ. Exp. Zool.», (Philad.) 1916, xxi, 295; «Endocrinology», i, N.º 2.

(4) Maxwell S. S., *Administración simultánea de pituitaria y timo a pollos en crecimiento*, «Univ. of Cal. Pub. in Physiol.» 1916, v, 5, an. in «Phisiol. Abstracts», Agosto-Septiembre 1916, i, N.º 5-6, 247.

(5) Robertson T. B., *Estudios experimentales sobre crecimiento, influencia del lóbulo anterior del cuerpo pituitario sobre el crecimiento de la laucha blanca*, «Journ. of Biological Chemistry», 1916, xxiv, 385. — *La influencia de Tethelin, principio del lóbulo anterior del cuerpo pituitario que influencia el crecimiento*, «Journ. of Biological Chemistry», 1916, xxiv, 397. — *Aislamiento y propiedades de Tethelin, etc.*, «Journ. of Biological Chemistry», 1916, xxiv, 409. — *La influencia de la lecitina sobre el crecimiento de la laucha blanca*, «The Journ. of Biological Chemistry», Julio 1916, xxv, N.º 3, 647. — Robertson T. B. y Burnet T. C., *Influencia de Tethelin y de otros extractos solubles en alcohol del lóbulo anterior del cuerpo pituitario sobre el crecimiento del carcinoma en ratas*, «Journ. of Experimental Medicine», 1916, xxii, 631. — Robertson T. B., *Efectos de Tethelin, aceleración de la recuperación del peso perdido por inanición y de la curación de heridas*, «Journ. of Americ. Med. Ass.», 1916, lxvi, 1009. — *Recientes investigaciones sobre la influencia del lóbulo anterior del cuerpo pituitario sobre el crecimiento y sobre las propiedades de la Tethelin, etc.*, Endocrinology 1917, i, N.º 1, 24.

(6) Robertson y Delprat, *Influencia de la Tethelin sobre el desarrollo primero de la laucha blanca*, «Journ. of. Biological Chemistry», 1917, xxxi, 567.

(7) Corper H. J., *Efecto de Tethelin en la tuberculosis experimental*, «Journ. Infec. Dis.», 1917, xxi, 469, in «Phys. Abstracts». Noviembre-Diciembre 1917, ii, N.º 8 y 9, 517.

(8) Northrop J. H., *Rol de la levadura en la nutrición de un insecto (Drosophila)*, «Journ. Biol. Chem.», 1917, xxx, 181; in «Physiol. Abstracts», 1917, Octubre, ii, N.º 7, 420.

(9) Schmidt C. L. A., *Estudios sobre las propiedades y acción del Tethelin*, «Journ. Lab. and Clin. Med.», 917, ii, 711, in «Endocrinology», i, N.º 4.

tancias fisiológicamente activas. Estas se obtuvieron (Schmidt y May) (1) por hidrolisis con hidrato de bario, pues el líquido tenía propiedades hipertensoras y ocitócicas.

Según las importantes investigaciones de Goetsch (2), en ratas, la ingestión de lóbulo anterior acelera el crecimiento general y el desarrollo sexual; la de lóbulo posterior no los modifica o los atrasa. Atribuye especial importancia a la dosis, que debe ser pequeña (la más favorable era 0.05 de extracto de lóbulo anterior de hipófisis de buey). Cree que los resultados contradictorios precedentes se debieron al empleo de dosis demasiado altas, cuya acción sería nociva; explicaríase que la misma dosis sea desfavorable al principio en ratas jóvenes (de poco peso) y favorable más tarde (cuando el peso del animal es mayor). La ingestión de lóbulo anterior produce aumento de peso y del crecimiento, los testículos son más voluminosos y descienden más pronto en las bolsas, la espermatogenesis es muy activa. En la hembra, los ovarios son más voluminosos y vascularizados y presentan ovulación activa 1 o 2 meses antes de la fecha habitual; la mucosa uterina y el músculo se hipertrofian; los partos son más frecuentes. El lóbulo posterior tiene siempre acción nociva, no estimula el crecimiento, retarda el desarrollo de las glándulas sexuales y produce síntomas tóxicos: pérdida de peso y de apetito, diarrea, temblores musculares, debilidad del tren posterior. La glándula total produce los mismos efectos tóxicos, pero si sólo se administra durante 25 a 40 días hay crecimiento y aumento de peso.

El extracto de cuerpo amarillo produce en los machos retardo de crecimiento, adiposis general y testicular y retardo del desarrollo sexual. En la hembra, el cuerpo amarillo es un estimulante, pero menos activo que el lóbulo anterior pituitario.

También, según Wulzen (3), en un gusano, *Planaria maculata*, la ingestión de parte intermedia y glandular de hipófisis produjo aceleración del crecimiento y de la división. El lóbulo anterior acelera la división. Crecimiento y división pueden ser influenciados de una manera diferente.

*Resumen general*

Los resultados divergen bastante, así como fueron distintas las condiciones experimentales.

Los animales empleados fueron: conejos (Caselli, Cerletti, Dunan, Iscovesco), perros (Caselli, Aldrich, Behrenroth), cobayos (Cerletti, Sandri), ratas (Sandri, Behrenroth, Schafer, Aldrich, Robertson, Goetsch), pollos (Parhon, Wulzen, Pearl), lauchas (Robertson), renacuajos (Gudernatsch), gusanos (Wulzen).

Los productos administrados fueron dados por ingestión (Lewandowski, Sandri, Wulzen, Robertson, Clark, Pearl, Hoskins, Schafer, Maxwell, Goetsch, etc.), o por inyección (Caselli, Cerletti, Sandri, Dunan, Iscovesco, Behrenroth, Pearl y Surface).

Se empleó glándula entera (Caselli, Cerletti, Sandri, Dunan, Wulzen, Pearl, Pearl y Surface, Clark, Parhon y Golstein, Gudernatsch, Wulzen, Schafer, Hoskins, Perrin, y Remy, etc.), lóbulo anterior (Sandri, Maxwell, Wulzen, Aldrich, Robertson, Goetsch, etc.), lóbulo posterior (Sandri, Wulzen, Goetsch, etc.), lipoides especiales (Iscovesco, Robertson), Pituitrina (Behrenroth).

Si consideramos en block los resultados obtenidos en los experimentos relatados, hechos en circunstancias tan diversas, nos hallaremos con contradicciones manifiestas. Así observaron disminución: Caselli, Cerletti, Sandri, Dunan, Iscovesco, Behrenroth, Wulzen, Pearl, Maxwell, Robertson, Goetsch, Wulzen; mientras que comprobaron aceleración: Parhon y Golstein, Aldrich, Gudernatsch, Goetsch, Wulzen, Robertson; por fin, no han observado modificaciones: Aldrich, Lewis y Miller, Schafer, Hoskins.

La administración del lóbulo posterior ha producido constantemente efectos desfavorables (Sandri, Goetsch, Aldrich), pues hubo retraso del crecimiento y amenudo otros efectos tóxicos (adelgazamiento, diarrea, etc.) Sandri atribuye especial nocuidad a la parte intermedia. A la acción desfavorable del lóbulo posterior se debe que la glándula entera produzca efectos retardantes más acentuados que el lóbulo anterior solo.

Con el lóbulo anterior, los efectos, tomados en block, han sido muy contradictorios; así, hubo disminución del crecimiento en la mayor parte de los experimentos; pero Robertson ha observado una acción desfavorable al principio y más tarde una aceleración del crecimiento.

Goetsch afirma que el lóbulo anterior tiene una acción aceleratriz específica del desarrollo general y sexual, siempre que se dé en dosis pequeñas; con dosis mayores hay

(1) Schmidt y May, *Posible derivación del principio activo del lóbulo posterior de la hipófisis de Tethelin producida por el lóbulo anterior*, «Journ. Lab. and. Clin. Med.», St. Louis, 1917, II, 708, May.

(2) Goetsch, *La influencia de la pituitrina sobre el crecimiento sexual del crecimiento*, «Bull. of the Johns Hopkins, Hospital». 1916, xxvii, 29.

(3) Wulzen R., *Efectos de la glándula pituitaria sobre el crecimiento y división de vermes Planaria* «Journ. of Biolog. Chemistry», 1916, xxv, 625.

retraso del crecimiento. Explica los resultados de Robertson, quien empleaba una dosis constante, porque ésta era grande al comenzar el experimento con animales muy pequeños, pero resultaba adecuada cuando después de algún tiempo ellos habían crecido.

Debemos considerar ahora si esta acción de los extractos de hipófisis es específica. No debemos olvidar que la ingestión de proteínas extrañas produce efectos desfavorables no específicos en algunos animales. En ese sentido no puede hablarse con propiedad de hiperhipofisia al considerar las perturbaciones de los huesos (Cerletti), timo (Wulzen), etc., pues no tienen caracteres diferenciales con las reacciones semejantes producidas por otros tóxicos o por enfermedades.

Sin embargo, es indudable que los productos glandulares pueden producir ciertas acciones específicas, como sabemos para la tiroides, etc.

Es interesante hacer notar la acción sobre el desarrollo de los órganos sexuales y de sus funciones. Dialti, Behrenroth, Goetsch, han observado fenómenos de excitación, traducidos por fenómenos importantes de actividad testicular (Dialti, Behrenroth, Goetsch) u ovárica (Goetsch); señala Goetsch la precocidad del desarrollo sexual. Perrin y Remy observaron que las conejas inyectadas eran fecundadas rara vez. Pearl y Surface no observaron en las aves un estímulo de la ovulación, y si bien Clark creyó demostrar en gallinas un aumento de la producción de huevos, Pearl niega, sin embargo, valor a esos experimentos.

## Acción sobre diversos fenómenos de regeneración

Hemos señalado ya los experimentos de Gudernatsch (1) acerca de la influencia de la ingestión de hipófisis sobre la metamórfosis. También fueron mencionados los estudios de Wulzen (2), quien ha observado aceleración en el proceso de división de *Planaria maculata*.

Carnot (3) ha observado que la inyección de extractos hipofisiarios acelera la producción de la hipertrofia compensatriz del riñón producida después de la nefrectomía unilateral. A veces, en 15 días el riñón conservado aumentó en un 60 o|o de su peso.

Marsiglia (4) ha investigado la influencia de las inyecciones de extracto total (0.10 g. día por medio) sobre la curación de las fracturas del fémur, hechas *ex profeso*, en perros. La marcha del proceso fué seguida radiográficamente, observándose cierto retardo en la consolidación y osificación. En el estudio de la acción sobre el metabolismo se han observado perturbaciones en el del calcio (Schiff, Mochi, Franchini), habiendo observado Schiff una eliminación de Ca y P aumentada, con una proporción respectiva tal de esas substancias, que parece ser la consecuencia de una desasimilación ósea. Sin embargo, Bab, Neu, etc., han empleado, con éxito más o menos manifiesto, la medicación pituitaria en la osteomalacia. Klotz, Weiss, etc., la han aplicado en el raquitismo.

Piccoli (5) ha estudiado la regeneración de la cola del tritón, inyectando emulsiones de hipófisis enteras al 6 o|o, timoladas, habiendo observado un aumento manifiesto en el desarrollo de todos los tejidos.

## Acción sobre el crecimiento de los tumores malignos

Robertson y Burnett (6) han comprobado que la inyección subcutánea de emulsión de lóbulo anterior de hipófisis a ratas inoculadas con carcinoma Flener-Jobling, acelera marcadamente el crecimiento de la neoplasia. Por otra parte, la misma inyección produce un retardo del crecimiento (en peso y dimensión), igualmente marcado, de las lauchas blancas de 6 a 20 semanas de edad. Hacen observar con este y otros ejemplos que una misma substancia puede acelerar o retardar el crecimiento, según el animal a que se administre.

Según Robertson (7) Tethelin en inyección subcutánea acelera en un 100 o|o el des-

(1) Gudernatsch, loco citato.
(2) Wulzen, loco citato.
(3) Carnot, *Influencia de diversos agentes terapéuticos sobre la hipertrofia compensatriz del riñón*, in «Paris Medical», Julio 5, 1913, N.º 31.
(4) Marsiglia, *Influencia de los extractos hipofisiarios sobre la curación de las fracturas*, «Riforma Médica», 9 Marzo 1914, 505.
(5) Piccoli G., *Acción de los extractos de glándulas endócrinas sobre los procesos de regeneración*, «Arch. di Fisiologia», 1917, xv, fsc. 3-4, 199.
(6) Robertson T. B. y Burnett, *Aceleración del crecimiento de carcinomas en ratas por extractos del lóbulo anterior, etc.*, «Journ. Exper. Med.», 1915, xxi, 280.
(7) Robertson T. B., *La influencia de Tethelin y de otros extractos alcoholsolubles del lóbulo anterior del cuerpo pituitario sobre el crecimiento del carcinoma en las ratas*, «Journ. of Experimental Med.», Mayo 1916, xxii, N.º 5, 631; «Endocrinology», 1917, i, 24.

arrollo del carcinoma Flexner Jobling de la rata. Más tarde ha demostrado con Burnett (1) que los compuestos hidroxibenzólicos pueden acelerar el crecimiento neoplásico. Tethelin tiene en su molécula un grupo hidroxi-iminazólico.

## Acción sobre la autolisis

Izar y Fagiuoli (2) han observado que el extracto hipofisiario disminuye la autolisis hepática, mientras que el extracto testicular la favorece. El extracto hipofisiario impide la acción del extracto testicular.

(1) Robertson T. B. y Burnett T., *La parte desempeñada por el radical hidroxibenzólico en la aceleración de crecimiento producida por el colesterol y la Tethelin*, «Journal of Cancer Research», 1918, III, 75.
(2) Izar G. y Fagiuoli A., *Autolisis y secreción interna*, «Lo Sperimentale», 1916, LXX, 265.

CAPITULO XIII

# ACCIÓN SOBRE EL METABOLISMO

La acción de los preparados hipofisiarios sobre el recambio es seguramente muy importante, como lo demuestran las investigaciones realizadas, y como podía hacerlo prever el estudio de los efectos que producen sobre el estado general de los animales (ver Acción sobre el crecimiento; Toxicidad; Acción sobre la diuresis; Acción sobre los órganos).

Para agrupar con más método los trabajos publicados, estudiaremos:

1º Acción general sobre el recambio mineral, nitrogenado, etc.

2º Acción sobre el recambio respiratorio.

3º Acción sobre el recambio hidrocarbonado y la glucosuria.

4º Acción en la polineuritis aviaria por carencia.

## Acción general sobre el recambio mineral, nitrogenado, etc.

Resulta difícil clasificar los trabajos efectuados en diferentes animales, con distintos preparados y vías de administración, y cuyo valor es desigual, habiendo en muchos faltas de técnica que aminoran su valor. Por estas y otras causas hay aún, a mi parecer, posible campo para una investigación prolija y metódica.

La mayor parte de los autores han observado que en los animales tratados hay al principio adelgazamiento; pero más tarde, como ha observado Delille y confirmo con otros, el peso se normaliza y puede aumentar. Delille, en 4 conejos con 14 meses de tratamiento, pudo constatar una sobrecarga grasosa indiscutible. Por mi parte, he visto un acostumbramiento completo, si no se extrema la tolerancia, y un estado normal de salud (ver Toxicidad y Acción sobre los órganos). Dosis muy altas pueden llevar a la caquexia y a la muerte.

Hailion y Alquier han observado, en conejos que ingirieron hipófisis durante 2 años, una verdadera osteomalacia, el cráneo estaba completamente reblandecido.

Vale la pena recordar que en los animales jóvenes se ha obtenido generalmente, y en las condiciones experimentales en que han trabajado casi todos los autores, un paro marcado del crecimiento; pero, según Goetsch, dosis pequeñas de lóbulo anterior lo aceleran (ver Acción sobre el crecimiento).

Vamos a referir los experimentos directos más importantes sobre metabolismo, hechos en animales, dejando intencionalmente los que se refieren al hombre y que han sido hechos en enfermos para un trabajo ulterior sobre "Medicación hipofisiaria". Hacemos excepción a favor de Schiff, porque su trabajo es inicial, y a favor de Bernstein y Falta, porque sus estudios en hombre y en animales forman un conjunto unitario que no conviene fragmentar.

### *Trabajos publicados*

Schiff (1), en el hombre (un sujeto sano, un caso de acromegalia y uno de parálisis

(1) Schiff A., *Hipófisis y tiroides y su influencia sobre el recambio en el hombre*, «Wiener Klinischen Woch.», 1897, p. 277. — *La influencia de los preparados de hipófisis y de tiroides sobre el metabolismo*. «Zeitschr. f. Klinische Medizin.», 1897, xxxii, 284.

agitante), observó aumento de la excreción del fósforo (16 o|o) en los 2 enfermos, pero no hubo influencia sobre el N. Por las proporciones respectivas dedujo que había destrucción de un tejido pobre en albúminas y rico en fósforo, probablemente el óseo.

Oswald (1) no observó ningún resultado en un perro.

En acromegálicos tratados por la medicación hipofisiaria se han hecho comprobaciones discordantes. Tanszk y Vas (2) observaron en un acromegálico una débil retención de N y de P, aumento de eliminación de Ca. Moraczewski (3), en un acromegálico que tenía retención de N (10 o|o), de Cl y sobre todo de P (46 o|o), de Ca (47 o|o) y Mg, después de darle durante 3 días tabletas de hipófisis seca, observó aumento de retención del Ca, aumento de eliminación de N y P. Parhon (4) observó aumento de eliminación de fosfatos y retención de calcio. Schogg, en un acromegálico mixedematoso, obtuvo con medicación tirohipofisiaria un aumento de la desasimilación fosforada.

Tanto Edsall y Miller como Rubinraut observaron aumento de excreción de Ca y $P^2 O^5$, dando hipófisis a acromegálicos.

Malcolm (5) empleó glándulas de buey frescas y enteras y glándulas secadas a 70º; en este último caso, los lóbulos glandular y nervioso eran separados casi siempre. Sometió algunos perros al tratamiento hipofisiario, analizó sus orinas y obtuvo los resultados siguientes: La parte glandular seca produce una ligera retención de N; la parte nerviosa seca causa un efecto semejante. La glándula fresca entera dada a dosis altas aumenta, en cambio, la excreción de N. La parte glandular provoca la retención del fósforo; con la parte nerviosa hay aumento de excreción seguido por retención. La parte glandular secada produce una exageración de la excreción del calcio con aumento considerable del magnesio (en las materias fecales). La parte nerviosa desecada produce también una exageración de la excreción cálcica, pero las proporciones del magnesio no se modifican o se modifican mucho menos. Con la glándula fresca se obtiene más bien tendencia a la retención del calcio; la eliminación del magnesio, aumentada al principio, desciende luego en el período "postpituitárico" debajo del valor normal. Para el nitrógeno y el calcio, la glándula fresca y la seca producen efectos opuestos. La parte nerviosa es probablemente la más activa; contrariamente a la porción glandular, continúa a manifestar su influencia después de la cesación del tratamiento.

Thompson y Johnston (6) sometieron perros a la ingestión de hipófisis de caballo, ternero y oveja; las glándulas enteras eran pulpadas y secadas a 45º-50º, y no emplearon más que preparados frescos. Según estos autores, la substancia pituitaria estimula al metabolismo del perro, como lo demuestra el aumento de N total y úrea urinarios; el aumento de los fosfatos urinarios es menor. La cantidad de orina varía poco, aumenta primero, luego se normaliza. El peso corporal baja un poco, los efectos de la medicación no cesan cuando se suspende, prolónganse algo; son más pronunciados con glándulas de animales jóvenes.

Las investigaciones de Bernstein y Falta (7) y las ulteriores de Bernstein y las de Falta (8) con otros colaboradores, han sido efectuadas en animales y en hombres, sobre todo en enfermos.

En perros en inanición o en equilibrio nitrogenado, el extracto infundibular elevaba la eliminación de N. De la acción sobre el metabolismo hidrocarbonado y sobre el recambio respiratorio se habla en los capítulos siguientes. Se observó un aumento de la eliminación de ácido úrico con disminución simultánea del N alantoínico. Trátase verosímilmente de una acción de diuresis aumentada, por la cual se fabrica más ácido úrico a expensas de la alantoina (Priestley).

Falta, Bolaffio y Tedesco (9) han comprobado en perro en inanición un considerable aumento de la excreción fosforada después de la inyección de Pituitrina, gran parte en las materias fecales, lo que se explica porque va unido al Ca, cuya eliminación por las heces está acrecentada. Aumentaban la excreción de N en los animales en inanición o en equilibrio nitrogenado, el cuociente $N : P^2 O^5$ de la orina, el recambio salino (cuyo exceso elimínase en su mayor parte por el intestino). Hacen notar la semejanza de estos efectos con los que produce la administración de tiroides.

(1) Oswald, «Zeitchr. f. Physiol. Ehem.», 1899, xxiv, 39, cit. por ref.

(2) Tanszk y Vas, *Contribución al estudio del recambio en la acromegalia*, «Pester Med. Chirurg. Presse», 1899, N.º 9, cit. por Dunan.

(3) Moraczewski, *Recambio en la acromegalia*, «Zeitschr. f. Klin. Med.», 1901, xliii, 336, in «Rev. Neurol.», 1902, 511, y cit. por Malcolm.

(4) Parhon, in Presbeanu, Tesis Paris 1909.

(5) Malcolm, *Influencia de la substancia de la glándula pituitaria sobre el metabolismo*, «Journal of Physiology.», 1903, xxx, 270-280.

(6) Thompson W. H. y Johnston H. M., *Sobre los efectos del tratamiento pituitario*, «Journal of Physiology», 1905-1906, xxxiii, N.º 3, 189-197.

(7) Bernstein y Falta, *Sobre la influencia de la Pituitrina infundibular y Pituitrina glandular sobre el recambio respiratorio*, «Verhandlungen 29 Congress Innere Medizin», 1912.

(8) Falta, *Comunicación ulterior sobre la acción recíproca de las glándulas de secreción interna*, «Wiener Klin. Woch.», 1909, N.º 30, 1059; «Erkrankungen der Blutdrüsen», 1913.

(9) Falta, Bolaffio y Tedesco, «Wiener Klinischen Wochenschrift», 1909, N.º 30.

Los experimentos de Franchini (1) fueron hechos en conejos. Inyectaba cocimientos al 20 o|o de hipófisis frescas de buey o de caballo, desalbuminados con ácido acético e isotonizados. Seis conejos fueron inyectados y tres sirvieron de testigos, analizándose las orinas y heces. Durante tres días consecutivos inyectó cuotidianamente en las venas 10 $c^3$ de extracto, equivalentes a una glándula de buey. De los síntomas observados nos hemos ocupado en el capítulo Toxicidad. Aumentó la cantidad de orina, cuya reacción era ácida. Los animales inyectados eliminaban más Ca que el control, la excreción de Mg y P aumentó en menor grado. Había aumento del Ca y Mg en la sangre, y el metabolismo calcáreo estaba francamente alterado, pues a la radiografía los riñones veíanse como sombras obscuras y microquímicamente pudieron demostrarse depósitos calcáreos en los riñones, el estómago y el intestino.

Mochi (2) ha estudiado el recambio en 6 conejos en inanición, inyectándoles diariamente bajo la piel extracto de hipófisis de cordero. Ha observado que vivieron menos tiempo que dos conejos testigos en inanición, no inyectados. Hubo ligera aceleración de todo el recambio y, fenómeno culminante, un especial aumento de la eliminación de P sin aumento correspondiente del N (por lo cual el cuociente N|P descendía.) En 3 conejos más, en 20-22 días, inyectó subcutáneamente, a 1 de ellos 7 hipófisis de carnero y 1 de buey, a los 2 restantes cuatro hipófisis de buey. Ha dosado el Ca, K y Na de los excreta (orina y heces) y de los ingesta, habiendo observado aumento de su excreción. Dedujo que las inyecciones (que compara a una hiperfunción, lo que es discutible) producen inhibición del desarrollo o bien desasimilación del tejido óseo.

Dunan (3), inyectando en conejos el macerado de hipófisis seca de caballo, ha observado diarrea, oliguria. El N total urinario disminuía después de la inyección, no así el N ureico, pero no se dosó el N fecal, y como había diarrea pudo haber compensación. La toxicidad urinaria aumentaba. Había glucosuria.

Schafer (4), en ratas blancas en crecimiento y cuyo recambio estudiaba, agregó a la dieta habitual glándula pituitaria, u ovarios o tiroides frescos. La adición de tejido ovárico o pituitario en pequeñas cantidades tenía poca o ninguna influencia sobre el crecimiento y metabolismo. Con la adición de idénticas cantidades de tiroides aumentaba el consumo de alimentos, especialmente en los muy jóvenes, con aceleración del crecimiento y retención del N. Al mismo tiempo acrecentóse el metabolismo nitrogenado, como lo demuestra el considerable aumento de N en los excreta, en especial en la orina. Se observaban algunas diferencias en los dos sexos. La excreción de P parece no ser influenciada por la adición de ovario e hipófisis, pero es aumentada por la de tiroides en cuanto la dosis excede cierto límite. Parece haber aumento de la excreción de Ca y Mg en los animales alimentados con hipófisis y tiroides, comparándolos con los que ingerían ovario; pero las variaciones, en varios experimentos, resultaron considerables y hacen dudoso el resultado.

Según Sack (5), la ingestión de extracto de lóbulo anterior no tiene ninguna acción sobre el recambio.

Veccia (6), en 2 perritos, a raíz de inyectar emulsiones de hipófisis, observó disminución de orina y durante los primeros 2 días retención de N, P, Cl, Ca, mientras que en el resto del experimento había aumento de eliminación, especialmente por las heces. Había adelgazamiento. Estos efectos parecen deberse a una intoxicación.

Elfer (7), en un sujeto adiposo-genital, ha observado que las inyecciones subcutáneas de Pituitrina no empeoran el recambio albuminoideo, pero producen retención de P, Ca, Mg, lo que justifica su uso en la osteomalacia. En colaboración con Geber, ha estudiado prolijamente el recambio en un sujeto con esclerodermia difusa, a quien administraron extractos tiroídeos, tímicos e hipofisiarios. Con inyecciones de glanduitrina Richter aumentaba la eliminación de N; pero, en comparación con el N ingerido, había retención. Había retención de K, pérdida de Na. El sujeto perdía Ca, Mg y P antes de la inyección,

(1) Franchini G., *La función de la hipófisis y los efectos de la inyección de su extracto en los animales*, «Berliner Klinische Wochenschrift», 1910, N.º 14-15-16, p. 613-670 y 719. — *Sobre las alteraciones histológicas producidas por extracto de hipófisis*, «Pathologica», 1910, II, 578.

(2) Mochi A., *El balance de la soda, de la potasa y de la cal en el conejo después de la inyección de extracto hipofisiario*, «Rivista di Pathol. Nerv. e Ment.», 1910, p. 437-477. — *Apuntes sobre la diuresis y sobre la glucosuria alimenticia en los conejos, tratados con extracto de hipófisis*, «Atti della R. Accad. dei Fisiocritici di Siena», 1910, Serie V, II, N.º 3-4; en Dialti, *Patologia de la hipófisis, etc.*

(3) Dunan F., *Rol de la hipófisis en la nutrición*, «La Presse Médicale», 10 Abril 1911, Tesis de Paris 1914.

(4) Schafer E. A., *Efectos sobre el crecimiento y metabolismo de la adición de pequeñas cantidades de tejido ovárico, pituitario y tiroideo al régimen normal de ratas blancas*, «Quarterly Journal of Experimental Physiology», 1912, V, 203-228; in «Journ. de Phys. et de Path. gén.», Enero 1913.

(5) Sack Waldemar Th., *De la influencia del cuerpo amarillo e hipófisis (lóbulo anterior) sobre el recambio*, «Archiv. f. exper. Path. u. Pharmakol.», 1912, LXX, 293-302.

(6) Veccia P., *Patología de la hipófisis*. Nápoles 1913, Decken y Rocholl, edit.

(7) Elfer A., (Kolozsvar) — *Sobre la acción de los extractos de la parte infundibular de la glándula pituitaria en circustancias patológicas*, «Deutsche. Archiv f. Klin. Mediz.», 1913, CX, 259. — Elfer A. y Geber H., *Recambio nitrogenado y mineral en la esclerodermia difusa*, «Deutsche Archiv fur Klinische Medizin», 1914, CXXX, 260.

después de ella las pérdidas disminuyeron. El efecto es, pues, parangonable en todo con el que obtuvieron en su caso anterior.

Rubinraut (1) en la acromegalia, observó que el extracto de hipófisis producía aumento paralelo de eliminación de Ca y $P^2 O^5$, pérdida de $SO^3$; equilibrio del Mg, Cl Na y N. Con tiroides el Ca y $P^2 O^5$ eran retenidos.

J. A. Hewitt (2) ha observado que fuertes dosis diarias de tiroides 0.5 g. o más hacen adelgazar las ratas blancas, producen retención de nitrógeno; la adición de pequeñas cantidades de lóbulo anterior de hipófisis bovina tiene poca o ninguna influencia sobre ese efecto. Las cantidades de tiroides inferiores a 0.25 g. hacen aumentar el apetito y el peso y ocasionan una retención del N,; la administración simultánea de pequeñas dosis de lóbulo posterior hipofisiario disminuye la retención de N y aumenta la eliminación de N y $NH^3$.

Bieling (3), en raquíticos inyectados con extracto de lóbulo anterior, observó aumento de retención de N y P, aumento de excreción de Ca y Mg.

Roux y Taillandier (4) han observado que la inyección de extracto de lóbulo posterior hipofisiario, por vía subcutánea, en el conejo, aumenta la eliminación de la creatina y creatinina.

Según Van der Velden (5), las inyecciones de extracto hipofisiario disminuirían la cantidad de orina y su contenido en cloruros. El nitrógeno y el fósforo no resultarían influenciados.

Nowaczynski (6) ha observado, en sujetos enfermos de las glándulas endócrinas, que las inyecciones de ovarina, Pituitrina y especialmente de tiroidina, producen un aumento de la eliminación del ácido úrico.

*Resumen y conclusiones*

Es difícil establecer conclusiones, pues las condiciones experimentales no han sido siempre las mismas. Algunos autores no han estudiado más que la excreción urinaria. Los resultados varían según que haya habido aumento o disminución de la diuresis, y también con los preparados empleados y sus vías de administración, los animales estudiados, etc. No se ha investigado prolijamente la influencia de dosis escalonadas. Para el nitrógeno señalan aumento de excreción Schiff, Thompson y Johnston, Mochi, etc.; en cambio Dunan, Van der Velde, etc., han encontrado disminución de excreción urinaria, pero esto coincidió con una oliguria manifiesta. En los casos estudiados por Dunan hubo diarrea, que pudo compensar o aumentar la eliminación. Malcolm, con parte glandular y nerviosa halló retención; con glándula fresca aumento de la eliminación. Los datos consignados al estudiar la acción sobre el crecimiento hacen suponer que variando las dosis se observarán resultados muy distintos. Las dosis mayores que enflaquecen y que atrasan el crecimiento, producen probablemente el aumento de excreción de N; mientras que las dosis pequeñas que no influencian el aspecto general y el crecimiento o que los mejoran, han de beneficiar la retención de N o no la han de modificar. Esta suposición debe ser verificada. Falta ha visto aumento del ácido úrico excretado.

Igual falta de uniformidad hay en los datos referentes al fósforo, así Schiff, Thompson y Johnston, Falta y Bolaffio y Tedesco, Franchini, Mochi, etc., han visto aumento de la eliminación. Algunos autores, Falta por ejemplo, hacen notar que la excreción de P es en gran parte intestinal y en combinación con el calcio. En cambio, Malcolm ha visto aumento de excreción con el lóbulo nervioso. (Falta empleó pituitrina. Franchini extractos acuosos totales, por lo que sus experimentos pueden considerarse hechos con lóbulo posterior). Con el lóbulo glandular hubo retención. Elfer habla, con extracto de lóbulo posterior en hombre, de retención de fósforo o disminución de su eliminación.

Para el calcio, Malcolm, Falta, Franchini, Mochi, Schafer (con reticencia) han encontrado aumento de eliminación (heces y orina). Franchini observó un aumento

(1) Rubinraut, *Metabolismo en la acromegalia*, «Inaug. Dissert.», Zürich, 1912, in «Zentralbl. f. Physiol.», 1912, N.º 19, XXIV, 880.

(2) Hewitt J. A., *La influencia de la administración de pequeñas cantidades de glándula tiroides y del lóbulo anterior de la hipófisis sobre el metabolismo*, «Quarterly Journ. of Exper. Physiol.», 1914, VIII, 113 y 297.

(3) Bieling R., *La influencia de extractos de glándulas endócrinas sobre el recambio mineral y la fórmula sanguínea de mamones raquíticos*, «Biochemische Zeitschrift». 1914, 63, 95.

(4) Roux J. Ch y Taillandier, *Rol de las cápsulas suprarrenales, de la hipófisis y de algunas otras glándulas de secreción interna sobre la producción de la creatina y creatinina*, «Int. Beitr. zur Ernähr.», 1914, XXVII, 1170-1172.

(5) Van der Velden R., *La acción renal de los extractos hipofisiarios en el hombre*, «Berliner Klinische Woch.», 1913, 2083. — *Contribución al conocimiento de la acción de los extractos hipofisiarios*, «85 reunión de médicos e investigadores de ciencias naturales alemanes», Viena 22 Septiembre 1913, in «Münch. Mediz. Wochensch.», 1913, 2363.

(6) Nowaczynski, *Eliminación de ácido úrico en algunos casos de afecciones endócrinas*, «Deutsch. Med. Woch.», 1916, XLII, 1478-1480-1510-1512, in «Phys. Abstracts», Mayo 1917. II, N.º 2, 132.

en la sangre y la existencia de depósitos microquímicamente demostrables en el riñón, estómago e intestino. Falta, que su eliminación es sobre todo fecal. Elfer habla de retención, de disminución de su excreción.

Para el magnesio, Falta, Franchini, Schafer (con reticencia) han visto aumento de eliminación. Franchini ha encontrado aumento en la sangre. Según Malcolm, el lóbulo glandular aumenta la excreción de Mg más que la del calcio, el lóbulo posterior no la aumenta. Según Elfer, hay retención o menor eliminación.

En cuanto al restante recambio salino, Falta ha visto aumento de excreción, Mochi señala mayor eliminación de potasio y sodio.

Según el parecer de Schiff, confirmado por muchos autores, habría desasimilación probable del tejido óseo. Según Franchini, habría una perturbación del metabolismo cálcico, con movilización de este metal, hipercalcemia, depósito anormal en varios órganos, eliminación del excedente. Algunos autores señalan la semejanza entre la acción de los extractos hipofisiario y tiroídeo.

## Acción sobre el recambio respiratorio

Ha sido estudiada por Bernstein y Falta (1) y de nuevo por Bernstein (2), con el aparato de Zuntz, en sujetos enfermos.

La Pituitrina infundibular (P. D. Co.), dada a enfermos, aumentó la eliminación de $CO^2$ y la fijación de O, sin elevar al cuociente respiratorio. No hubo, pues, modificaciones del recambio respiratorio, y el aumento del recambio gaseoso obedeció probablemente a la excitación de los órganos musculares lisos y al aumento de actividad del hígado.

La Pituitrina glandular (Parke Davis Co.), en inyección venosa o subcutánea en sujetos enfermos, sin producir descenso de la presión arterial, ocasionó, con 2 $c^3$ intramusculares, una fuerte disminución del $CO^2$ eliminado y del O retenido, el cuociente respiratorio elevóse fuertemente durante 30 - 45 minutos, luego descendió hasta volver a la cifra normal anterior; pero la disminución del recambio fué mucho más duradera. En un experimento en perro, comprobaron que aun con dosis muy grandes (hasta 30 $c^3$) el descenso del recambio gaseoso era menos manifiesto que en el hombre, y lo mismo acontecía con el cuociente respiratorio. El extracto no era albuminoso, daba reacción del biuret, contenía pocas albumosas. No debe su acción hipotensora a estas substancias ni tampoco a la colina.

La explicación del resultado obtenido es difícil, podría admitirse una dilatación de pequeños vasos, una depresión de órganos musculares lisos y de la actividad de las grandes glándulas del cuerpo. Pensaron al principio que habría una movilización y destrucción de hidratos de carbono (elevándose así el cuociente) con disminución simultánea de las oxidaciones. Pero han comprobado luego que no había pruebas de esa movilización, no había glucosuria, la glicemia bajaba en vez de subir. Llegan a aceptar, para explicar esos hechos, que no se movilizan los hidratos de carbono del hígado, y que la destrucción del azúcar está aumentada en la periferia. Pura hipótesis, como se ve. En el título siguiente están resumidas las observaciones de Achard y Desbouis.

## Acción sobre el recambio hidrocarbonado y la glucosuria

En vista de las semejanzas que hay entre la acción de los extractos hipofisiarios, o mejor dicho del lóbulo posterior, y la de la adrenalina, y conociendo la influencia de esta substancia sobre la glicemia y la facilidad con que provoca la glucosuria, lógico era esperar que los solutos de hipófisis, cuya acción fisiológica es semejante, tuvieran la misma propiedad.

### *Trabajos publicados*

Sin embargo, aunque es larga la serie de trabajos efectuados al respecto, llegan a las conclusiones más contradictorias.

La acción glucosúrica de los extractos hipofisiarios fué comprobada por primera vez por Borchardt (3) en 1908. Trituraba hipófisis frescas humanas o de caballo, bien divi-

(1) Bernstein y Falta, *Sobre la influencia de la adrenalina, Pituitrina infundibular y Pituitrina glandular sobre el recambio respiratorio*, «Verhandlungen 29 Congress. Innere Medizin», 1912. — Falta, Erkrankungen der Blutdrüsen, 1913.

(2) Bernstein, *Sobre la acción de cada extracto de órganos especialmente sobre el recambio respiratorio, y observaciones sobre el recambio respiratorio en las afecciones de las glándulas sanguíneas*, «Zeitschrift. f. Experim. Pathol. u. Therapie», 1914, 15, fsc. 1. — *Investigaciones sobre el recambio gaseoso en algunos casos de tumores del conducto hipofisiario*, «Zeitschr. f. ges. exp. Med.», 1913, I, 105; in «Zentr. f. Physiol.», 1913, XXVII.

(3) Borchardt L., *Glucosuria hipofisiaria y sus relaciones con la diabetes en la acromegalia*, «Zeitschrift. f. Klin. Mediz.», 1908, LXVI, 332.

didas, con solución de Cl Na al 8 o|oo, adicionada de 0.5 o|o de ácido fénico. Inyectaba cantidades correspondientes a una hipófisis humana o a media equina y en esas condiciones sobrevenía regularmente la glucosuria. En un caso comprobó que el azúcar producido era realmente glucosa. En 2 casos observó que había hiperglicemia. Pero habiendo visto que el ácido fénico podía producir glucosuria, varió la preparación de sus extractos, y obtuvo, con todo, los mismos resultados; preparó entonces un cocimiento en solución fisiológica, desalbuminado por ácido acético diluído, el que también produjo glucosuria. Se obtuvo asimismo con extracto de glándulas conservadas durante meses en alcohol. A los 8 días de preparados los extractos perdían su acción. La cantidad de glucosa era pequeña, desde vestigios hasta 4.2 o|o. En total, hizo 30 experimentos en 5 conejos.

El mismo año, Carraro (1) no obtuvo glucosuria en conejos (ver (Toxicidad). Rossi (2) la observó excepcionalmente en perro. No la hallaron Austoni y Tedeschi (3) (1910), en conejos, con extracto total al 1|5.

I. Ott (4) (1910) practicó 15 experimentos en conejos y gatos. Con inyección intramuscular, en conejo, de 1 $c^3$ de infundibulina (20 o|o lób. post.), halló siempre glucosa en la orina al fin de 2 1|2 horas. En gatos, la inyección intramuscular e intraperitoneal de infundibulina produjo efectos semejantes. La cantidad de glucosa era menor (1 o 2 o|o) en los conejos tiroprivos que en los normales (3 o 4 o|o). En gatos privados de las suprarenales, la inyección venosa de infundibulina causaba hiperglicemia. Impidió la glucosuria consecutiva a la inyección de infundibulina por el corte previo de ambos nervios esplácnicos. Esta glucosuria debe considerarse, por lo tanto, como de origen nervioso central.

Franchini (5) (1910), inyectando en las venas o debajo de la piel extractos de lóbulo posterior, de glándula entera, de lóbulo anterior aislado o con su capa epitelial posterior, sólo obtuvo glucosuria en 2 conejos de los 22 que inyectó.

Mochi (6) (1910), en conejos en inanición, no produjo glucosuria. Tampoco la obtuvieron Pal, Parisot, etc.

Mochi observó que la inyección hipofisiaria tenía tendencia a aumentar la glucosuria alimenticia.

En los experimentos que publiqué en 1911 (7) en conejos y perros, con inyecciones venosas en dosis fuertes o con inyecciones subcutáneas en conejos, tanto con macerados recientes como con cocimientos de glándula entera o de cada lóbulo, no encontré nunca glucosuria; tampoco la hubo inyectando soluciones de principio activo de los extractos.

Dunan (8) (1911) inyectando 0.10 g. de extracto seco en solución fisiológica, observó glucosuria, pero si filtraba bien al líquido no la había; en cambio, el residuo de la filtración la producía (20 a 25 o|oo de glucosa). De los elementos activos que aisló del extracto sólo la hipertensina (ver Principio activo) dió vestigios de glucosa.

Giavedoni y Ruggieri (9) (1911) no obtuvieron glucosuria. (Menciono este trabajo por referencia de Masi, pues no he conseguido encontrarlo.)

W. Falta y G. B. Priestley (10) no observaron nunca glucosuria, en conejos y perros, ni aun con 33 $cm^3$ de Pituitrina (P D), como tampoco aumento de la glicemia en los conejos. En el hombre no consiguieron nunca la glucosuria alimenticia (100 gr. dextrosa) por inyección de 3 $cm^3$ de Pituitrina (infundibular); en los diabéticos no aumentó la glucosuria, y, hecho muy importante, no reaparecía en diabéticos que se habían vuelto aglucosúricos por un régimen apropiado.

Carlson y Martín (11) no obtuvieron glucosuria en perros con inyección intravenosa

(1) Carraro, *Estudio comparado de los efectos producidos por inyecciones de extracto de hipófisis y de cápsulas suprarrenales*, «Arch. per le Scienze Med.», 1908, xxxii. fsc. 1, 42-81.

(2) Rossi, *Glucosuria después de la inyección hipofisiaria*, «Il Tommasi», 1909, N.º 25-26.

(3) Austoni y Tedeschi, *Estudio sobre los efectos de las inyecciones de extracto hipofisiario y de extracto suprarrenal sobre la sangre*, «Policlínico», (sez. chir.), 1910, xvii.

(4) Ott J., *Secreciones internas (desde un punto de vista fisiológico y patológico*, Vogel, edit., Easton Pa., U. S. A. 1910, 131.

(5) Franchini G., *La función de la hipófisis y los efectos de la inyección de su extracto en los animales*, «Berliner Klinische Wochenschrift», 1910, p. 613-670-719, N.º 14-15-16.

(6) Mochi, *Apuntes sobre la diuresis y la glucosuria alimenticia en los conejos tratados con inyecciones de extracto de hipófisis*, «Rivista di Patologia Nervosa e Mentale», 1910, N.º 3 y 4, «Pathologica», 1909, ii, 449.

(7) Houssay B. A., *Estudios sobre la acción fisiológica de los extractos hipofisiarios*, Tesis Buenos Aires 1911, etc.

(8) Dunan, *Del rol de la hipófisis en la nutrición*, «La Presse Médicale», 1911, p. 312; Tesis de Paris 1914.

(9) Giavedoni G. y Ruggieri L. M., *Investigaciones experimentales y consideraciones sobre la llamada glucosuria hipofisiaria*, «Atti d. Accademia Scientifica Veneto Trentina», 1911, p. 144, anno II.

(10) Falta W. y Priestley G. B., *Contribución al estudio de la regulación de la presión sanguínea y del recambio hidrocarbonado por el sistema cromafino*, «Berliner Klin. Wochenschr.», 1911, N.º 47.—Falta, «Die Erkrankungen der Blutdrusen», 1913.

(11) Carlson A. J. y Martin L. M., *Contribución a la fisiología de la linfa. XVII. La supuesta presencia de la secreción de la hipófisis en el fluido cerebro espinal*, «American Journal of Physiology», 1911, xxix, 65-75.

de extracto de glándula pituitaria fresca (2 a 10 gl. de perro) o de lóbulo anterior, ni con ingerto de glándula entera. Tampoco produjo glucosuria ni acción presora sanguínea el líquido céfalorraquídeo. Levy (1) ha observado glucosuria consecutivamente a la inyección de líquido céfalorraquídeo de acromegálico.

Goetsch, Cushing y Jacobsen (2) observaron en perros normales o hipofisectomizados que los extractos de lóbulo posterior disminuyen el límite de asimilación de los hidrocarbonados, y que con su administración previa se obtiene la glucosuria alimenticia con dosis menores. Comparando las vías de administración han verificado que 1|20 de gramo produce subcutáneamente un efecto neto; para obtener igual resultado basta 1|4 de esta dosis por vía venosa, y 8 veces esa dosis por vía bucal.

En un trabajo ulterior Cushing, Weed y Jacobson (3) han observado: 1º que el pinchazo de la hipófisis en el conejo produce glucosuria; 2º también la provoca la excitación de la hipófisis, aunque se corte la médula por encima de los frénicos; 3º la excitación del ganglio cervical superior del simpático produce glucosuria aun separándolo de sus vínculos medulares; 4º la excitación del ganglio no produce glucosuria si se extirpa el ganglio; 5º la punción diabetógena de Cl. Bernard ocasiona la glucosuria aun después de cortar la médula por encima del nacimiento de los nervios esplácnicos. Concluyen por afirmar que la hipófisis tiene una acción importante sobre el recambio de los hidratos de carbono, bajo el contralor de fibras nerviosas que vienen del ganglio cervical superior del simpático.

Miller y Lewis (4) sólo vieron la glucosuria ocasionalmente en el perro, por inyecciones venosas o peritoneales de extractos salinos de hipófisis, tanto con los de lóbulo anterior como del posterior, por lo que dudan que sea debida a una influencia específica sobre el metabolismo del azúcar. Fleischmann (5) obtuvo resultados positivos.

Las investigaciones continuadas de Claude y Baudoin (6) arrojaron importantes datos. Con extracto alcohólico (alcohol a 70º) de glándula delipoidizada por cloroformo, evaporando el alcohol, redisolviendo en agua y centrifugando, obtuvieron la solución que han empleado. En sus primeros experimentos no obtuvieron glucosuria en perros, pero sí a menudo en conejos (alimentados con zanahoria y repollo); la hubo siempre en los conejos que recibieron antes 7 a 8 g de glucosa por Kg., y fueron inyectados bajo la piel con 10 $cm^3$ de extracto. Más tarde experimentaron en el hombre; la dosis empleada correspondía a 1|2, 1 o 2 glándulas de buey; para que hubiera glucosuria era necesario que el sujeto fuera alimentado. La glucosuria aparecía con dosis de 1|2 glándula, era neta o intensa con 1 o 2, especialmente en la pequeña diabetes artrítica. Con 1|2 glándula hay ya glucosa a la hora de la inyección, alguna vez a las dos horas. Con extracto de lóbulo anterior no hubo nunca glucosuria. En muchos casos la glucosuria era escasa o faltaba, así por ej. en 6 tuberculosos. En un trabajo ulterior comprobaron que para obtener la glucosuria, que era alimenticia, convenía inyectar primero la hipófisis, luego dar una comida azucarada equivalente a 150 gr. de glucosa; la glucosuria era más fuerte cuando el intervalo era de 1|2 a 1 hora, menor si era de 3, 4, 6 horas. Si la comida se daba 2 1|2 o 3 horas antes de la inyección, faltaba a menudo la glucosuria. El azúcar no aparece en la orina, durante la primera hora, sino de 1 a 2 horas después de la inyección. Consideran como la hipótesis más verosímil que la inyección hipofisiaria produce insuficiencia hepática, sin movilizar el glucógeno hepático. ¿Débese ello a una acción directa o por intermedio del sistema nervioso? Lo último es verosímil; habría que ver el efecto de la sección de los nervios esplácnicos. Es probable pues que la glucosuria hipofisiaria se produzca con iguales leyes que la adrenalínica, y así lo afirmaron. La glucosuria hipofisiaria es, por lo menos, tan fuerte como la adrenalínica. En experimentos ulteriores hechos con Porak en tuberculosis francamente evolutivas, humanas, o experimentales en conejos, observaron que era difícil obtener glucosuria; así faltó en 7 de los 12 enfermos y en los otros 5 fué mínima. En sus ensayos clínicos daban 100 g. de pan, 75 de leche y 8 pedazos de azúcar. (Ver tesis de Porak, 1914).

(1) Levy L., *Glucosuria provocada en el perro por inyección intravenosa de líquido cefalorraquídeo de acromegálico*, «Revue de Médecine», Julio 1914, in «Pathologica» 1915, VII, N.º 148. 284.

(2) Goetsch E. Cushing A. y Jacobson C., *Tolerancia para los hidratos de carbono y lóbulo posterior de la hipófisis cerebri*, «John Hopkins Hospital Bulletin», Junio 1911, XXII, N.º 243, 165.

(3) Cushing H. Weed L. H. y Jacobson C., *Ulteriores estudios sobre el rol de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono; El control autónomo de la glándula pituitaria*, «American Journal of Physiology». 1.º Febrero 1913, XXXI, N.º 15, 13.

(4) Miller y Lewis D., *La frecuencia de la glucosuria experimental consecutiva a las inyecciones de extractos de la hipófisis*, «Arch. of Internal Medec.», 1912, p. 601

(5) Fleischmann, *Relaciones entre las glándulas de secreción interna*, «Mediz. Klinik.», 1912, N.º 5, según O. Masi.

(6) Claude H. y Baudouin A., *Efectos de algunos extractos hipofisiarios*, «C. R. Academie des Sciences», 1911, 26 Diciembre, p. 1513. — *La glucosuria hipofisiaria en el hombre*, «C. R. Soc. de Biologie», 7 Junio 1912, LXXII, 855. — *El mecanismo de la glucosuria hipofisiaria*, «C. R. Soc. de Biologie.», 30 Noviembre 1912, p. 568. — *Glucosuria hipofisiaria y glucosuria adrenalínica*, «C. R. Soc. de Biologie.», 1912, p. 732. — Claude H., Baudoin A. y Porak R., *La glucosuria hipofisiaria en el hombre y el animal tuberculosos*, «C. R. Soc. de Biologie», 8 Marzo 1913, p. 529.

Veccia sólo encontró una vez glucosa 4 o|oo (1) en una perrita de 50 días; faltó en varios casos.

Achard y Desbouis (2) han procurado dilucidar el mecanismo productor de la glucosuria. Para ello estudiaron el recambio respiratorio, con el aparato de Haldane, en perros inyectados con extracto de hipófisis, no habiendo observado modificaciones del cuociente respiratorio. Inyectando en las venas 40 g. de glucosa, no aumentaba el $CO_2$ exhalado, al revés de lo que ocurre en el perro normal, pero había al mismo tiempo glucosuria. En cambio, la inyección venosa de 10 g. de levulosa aumenta el $CO_2$ exhalado. En una mujer hicieron las mismas comprobaciones. Estos fenómenos eran idénticos a los que producía la adrenalina. Deducen, por lo tanto, que la glucosuria hipofisiaria obedece al mismo mecanismo que la adrenalínica, es decir, a una insuficiencia glucolítica sin insuficiencia levulolítica.

Según Bernstein (3), los extractos pituitarios no producen glucosuria, la pituitrina infundibular no eleva la glucemia; la pituitrina glandular (extracto de lóbulo anterior) la disminuyó en 2 ocasiones. La pituitrina infundibular disminuye la acción glucosúrica de la adrenalina.

Las inyecciones intraperitoneales de hipófisis de cobayos en conejos, que practicó Livon (4), ocasionaron la glucosuria.

Parache (5) observó gucosuria en algunas parturientas inyectadas.

Garnier y Schulmann (6) obtuvieron la glucosuria solamente en 4 conejos sobre 15 que inyectaron subcutáneamente con macerado de hipófisis fresca de buey. Vieron además que el extracto de hipófisis disminuye o impide la glucosuria que produce el extracto suprarrenal.

Steenstrom (7) observó que las inyecciones de Pituitrina disminuyeron la hiperglucemia que producen la adrenalina, la punción del 4º ventrículo, la diuretina, la sangría y la glicemia psíquica. La inyección subcutánea de Pituitrina no modifica la glucemia ni produce la glucosuria; la inyección venosa produce hiperglucemia pasajera y a veces ligera glucosuria, efectos que sólo se observaron con dosis fuertes.

Camus y Roussy (8) en animales hipofisectomizados, no hallaron modificaciones sensibles del límite de asimilación de los hidratos de carbono.

Yo he obtenido fuertes aumentos de tolerancia para varios azúcares a consecuencia de hipofisectomías en el perro, como habían obtenido antes Cushing y sus colaboradores.

Marañón (9) ha encontrado glucosuria en 2 parturientas sobre 12 inyectadas con hipofisina. Antes que él y en análogas circunstancias la observaron Claude y Baudoin, Parache, etc.

Marañón demostró que la inyección de Pituitrina disminuye o impide la glucosuria adrenalínica.

Gauthier (10) encontró varias veces glucosuria en un caso de esclerodermia que ingería 5 tabletas de 0.05 g. de extracto total de hipófisis.

Según Quadri (11), el extracto de lóbulo infundibular no produce glucosuria, ni modifica la tolerancia para el azúcar en sujetos sanos y enfermos. Inyectando con adrenalina hace desaparecer generalmente la acción glucosúrica de esta substancia. En 1 diabético la adrenalina aumentaba la glucosuria, el extracto infundibular la disminuía.

Masi (12) (1916) ha obtenido glucosurias en conejos y perros, a raíz de hacerles inyecciones subcutáneas de macerados acuosos o glicéricos de hipófisis o de Pituglandol. La glucosuria variaba según el régimen del animal y habían diferencias individuales independientes de ese factor. No había relación entre la glucosuria y las perturbaciones generales, y no todos los resultados fueron positivos. La inyección simultánea de adrenalina y extracto hipofisiario produjo (1 solo experimento en 1 conejo) mayor glucosuria que la adrenalina sola.

Kojima (13) observó vestigios de glucosa en ratas alimentadas con 0.03 gr. de ló-

(1) Veccia, *Patología de la hipófisis*, Nápoles 1913; Detken y Rocholl, édit.

(2) Achard y Desbouis, *La insuficiencia glicolítica provocada por el extracto de hipófisis y por la adrenalina*, «C. R. Soc. de Biologie», 1.º Marzo 1913, p. 467.

(3) Bernstein, *Estudios sobre la acción de cada uno de los extractos glandulares especialmente sobre el cambio respiratorio, etc.*, «Zeitschr. f. Experim. Pathol. u. Therapie», 1914, xv, fsc. 1.

(4) Livon Ch, *Contribución al estudio del suero hipofisiotóxico*, «C. R. Soc. de Biologie», 1914, p. 513.

(5) Parache, *El extracto de la glándula pituitaria en el parto*, «An. de la Acad. de Obst. Gin. y Pediatr.», 1912, cit. por Marañon.

(6) Garnier M. y Schulmann E., «C. R. Soc. de Biologie», 11 Julio 1913, p. 335.

(7) Stenstrom, *La Pituitrina y la hiperglicemia adrenalínica*, «Biochem. Zeitschrift», 14 Enero 1914, viii, 472-482.

(8) Camus y Roussy, *Hipofisectomía y glucosuria alimenticia*, «C. R. Soc. de Biologie», 1914, p. 344.

(9) Marañon, «Boletín de la Soc. Española de Biología», Abril 1914

(10) Gauthier, *Opotherapie Thyroïdienne*, 1913, cit. por Marañon.

(11) Quadri, *Sobre la influencia del extracto de lóbulo infundibular de la hipófisis sobre la glucosuria alimenticia, adrenalinica y diabética*, «Ann. di Clin. Med. di Palermo», 1914, v.

(12) Masi O., *Sobre la función de la hipófisis*, «Arch. di Farmacologia e Sc. affini», 1916, xx, 450.

(13) Kojima M., *Relaciones entre páncreas, tiroides y paratiroides*, «Quarterly Journ. of Experim. Physiol.», 1917, xi, Nos. 3-4, 255.

bulo posterior seco, pero no la hubo en la orina de ratas alimentadas con lóbulo anterior.

Watanabe (1) administró tabletas *ab ore* en 2 conejos e inyectó Pituitrina a otros 2; hubo aumento de glucosa sanguínea.

### *Investigaciones personales sobre la glucosuria*

Sobre este asunto he realizado un número grande de experimentos.

Con la inyección venosa de macerados o triturados recientes, cocimientos, cocimientos desalbuminados y con todos los productos comerciales, en perros y conejos en dosis variables, hasta fronterizas de las tóxicas, no he observado glucosuria. Nuestros perros comían solamente carne, y los conejos alfalfa exclusivamente.

Tan sólo en 2 conejos sobre más de un centenar hubo ligera glucosuria. En la mayor parte de los casos a más de la investigación directa por Fehling, al que siempre descoloran algo las orinas de conejos, repetí las pruebas con orinas defecadas por subacetato de plomo.

No he podido encontrar condiciones precisas que permitieran investigar la glucosuria alimenticia en conejos; pero en perros, en 18 experimentos no conseguí glucosuria, por la inyección de 1 a 3 cm³ de cocimiento de lóbulo posterior al 20 o|o, en animales que ingerían sacarosa en dosis inferiores en 5 o 10 grs., a las que producían glucosuria alimenticia.

En 6 conejos en inanición no pude obtener glucosuria.

Asociando la adrenalina a los extractos hipofisiarios, he visto en perros, pero más pronunciadamente en conejos, que la glucosuria adrenalínica habitual faltaba o era menor que la obtenida con adrenalina sola.

Nunca obtuve glucosuria por inyecciones intramusculares o peritoneales en conejos o bucales en conejo y perros. Los extractos de lóbulo anterior resultaron siempre inactivos.

En cambio, en el hombre comprobé netamente la glucosuria alimenticia y excepcionalmente la expontánea. Fuera de las observaciones numerosas no anotadas y siempre negativas, inyecté en 1914 a 15 sujetos, la mayor parte convalecientes, y no observé glucosuria más que en una tuberculosa de 15 años. Las pruebas de glucosuria alimenticia fueron practicadas en 20 enfermas. A 6 dí glucosa (110 g. a 4 y 150 g. a 2); a las demás, 120 g. de miel con 110 g. de pan, media hora después de inyectarles 1 cm³ de cocimiento al 20 o|o de lóbulo posterior de hipófisis. La orina redujo el Fehling en 19 de ellas, algo a la 1|2 hora, más a la hora, el máximum a las 2 horas, y luego cada vez menos. A 6 sujetos testigos dí los 150 gr. de glucosa sin hacer la inyección y no hubo glucosuria. A 6 testigos dí la comida de miel y pan y en 2 hubo vestigios de reducción y en los otros 4 nada. Las glucosurias que he visto oscilaban entre 0.40 y 2 o|oo. En 6 casos dí la comida de miel después de 1|2 hora de inyectar cocimiento al 20 o|o del lóbulo anterior y no obtuve glucosuria.

Recientemente hemos llevado a cabo algunas investigaciones acerca de la influencia de los extractos de hipófisis sobre la glucemia y la glucosuria. Los experimentos se hicieron en conejos de 1300 a 1500 g., que estuvieron en ayunas durante todo el día. La glucosa de la sangre fué dosada por el método de Lewis y Benedict (*"Journal of Biochemical Chemistry"*, 1915, XX, N° 1); la glucosa en la orina de 24 horas se investigó con *R. de Fehling*, previa defecación con subacetato de plomo.

Los resultados obtenidos no son muy decisivos, pero el número de ensayos es escaso y no sería prudente sacar conclusiones generales definitivas.

| Inyección subcutánea de | *Glucemia* °/₀₀ | | | | | Glucosuria |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Antes de la iny. | 30' después | 60' después | 120' después | Diferencia inicial al final | |
| 5 c.³ macer. 20 °/₀ lób. post. | 1.003 | 1.379 | 1.33 | 1.33 | + 0.33 | no |
| » » » » | 0.97 | 0.95 | 1.11 | 1.07 | + 0.10 | » |
| » » » » | 0.99 | 1.18 | 1.10 | 1.11 | + 0.12 | » |
| » » » » | 1.149 | 1.28 | 1.18 | 1.11 | — 0.03 | » |

(1) Watanabe C. K., *Estudios sobre diastasas animales*, «American Journal of Physiology», 1917, XLV, N.° 1, 31.

Los macerados fueron preparados con hipófisis frescas de buey y contacto de 30 minutos en solución salada al 9 o|oo; centrifugación. Sangre de la vena auricular.

En el protocolo siguiente se hicieron comparativamente inyecciones subcutáneas y venosas de un cocimiento al 20 o|o de lóbulo posterior de hipófisis bovina fresca, desalbuminado con 2 gotas de ácido acético por 100 c³ de solución fisiológica.

| Inyección de | *Glucemia* °/oo | | | | Glucosuria |
|---|---|---|---|---|---|
| | Antes de inyectar | A los 20' | A los 60' | | |
| 0.5 c.³ venosa | 0.977 | 1.059 | 1.33 | + 0.36 | no |
| 1 c.³ » | 1.237 | 1.303 | 1.298 | + 0.06 | » |
| 1 c.³ subcutánea | 1.061 | 1.178 | 1.33 | + 0.27 | » |
| 2 c.³ » | 1.259 | 1.377 | 1.363 | + 0.11 | » |
| — | 1.06 | 1.09 | 1.04 | — 0.02 | » |
| — | 1.22 | 1.26 | 1.30 | + 0.08 | » |

En los protocolos precedentes se observa el aumento inconstante y en general pequeño de la glucemia y la falta de glucosuria en todos los casos.

En el protocolo siguiente se aprecia bien la glucemia y glucosuria adrenalínicas. El cocimiento al 20 o|o de lóbulo posterior de hipófisis produjo variaciones inconstantes y contradictorias; pero nunca hubo glucosuria. En los únicos 4 experimentos de asociación adrenalino-hipofisiaria hubo un aumento de la glucemia mucho mayor que el que se obtuvo con cada una de las 2 substancias separadas; en 2 casos hubo glucosuria franca y en 2 sólo vestigios.

| Inyección subcutánea de | *Glucemia* °/oo | | | | | Término medio | Glucosuria |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Antes | 30' después | 60' después | 150' después | diferencia inicial final | | |
| 0.2 c.³ adrenalina Parke Davis | 1.02 | | 1.25 | 1.39 | + 0.37 | | sí |
| | 1.33 | | 1.42 | 1.56 | + 0.23 | | » |
| | 1.08 | 1.24 | 1.33 | | + 0.25 | | » |
| | 1.05 | 1.17 | 1.25 | | + 0.20 | + 0.26 | » |
| 0.2 c.³ adrenalina Parke Davis + 2 c.³ coc. 20 °/o lób. post. hipóf. | 1.34 | | 1.69 | 1.96 | + 0.62 | | » |
| | 1.42 | | 1.92 | 1.88 | + 0.46 | | » |
| | 1.00 | 1.11 | 1.24 | | + 0.24 | | vest. |
| | 0.83 | 1.00 | 1.25 | | + 0.33 | + 0.41 | » |
| 2 c.³ coc. 20 °/o lób. post. hipóf. | 1.197 | | 1.08 | 1.01 | — 0.18 | | no |
| | 1.62 | | 1.55 | 1.54 | — 0.08 | | » |
| | 0.83 | 0.89 | 1.11 | | + 0.24 | | » |
| | 1.20 | 1.42 | 1.40 | | + 0.20 | + 0.045 | » |
| Testigos con 2 c.³ de sol. fisiol. | 1. | | 1.08 | 1.11 | + 0.11 | | » |
| | 1.20 | | 1.13 | 1.18 | — 0.02 | | » |
| | 1.21 | 1.18 | 1.29 | | + 0.08 | | » |
| | 1.25 | 1.40 | 1.40 | | + 0.15 | + 0.08 | » |

Se observará que ciertas cifras de glucemia que provocadas por la adrenalina ocasionaron glucosuria, cuando fueron producidas por el extracto hipofisiario no causaron ninguna eliminación de glucosa en la orina. Es posible que esto dependa de la acción renal desfavorable (oliguria, etc.) del extracto hipofisiario.

Es curioso que en las condiciones que trabajábamos hubiera refuerzo adrenalino-hipofisiario en cuanto a la producción de mayor glucemia, pues los autores que han estudiado el punto, concuerdan en atribuir al extracto de hipófisis una acción antagónica sobre la glucemia o la glucosuria (así afirman Bernstein, Garnier y Schulmann, Steenstrom, Marañón, Quadri).

Es tanto más curioso el resultado que obtuvimos, si consideramos que el extracto hipofisiario sólo, inyectado simultáneamente a 2 conejos, produjo disminución de la glucemia. La dosis de adrenalina que inyectamos es doble de la que usó Steenstrom.

Es posible que en ciertas dosis haya refuerzo y en otras inhibiciones. O también que la hipófisis contenga substancias que aumenten y otras que disminuyan la glucemia.

Pero, lo repetimos, son pocos y aislados nuestros experimentos para permitir generalizaciones. Los hemos transcripto tan sólo para demostrar que el asunto merece mayor estudio, con dosis muy variadas y con extracto de diferente composición (de glándula fresca y seca, acuosos, alcohólicos de varios títulos, extractos ácidos, metílicos, productos comerciales, etc.) Las investigaciones fragmentarias tendrían poca utilidad.

## Discusión y resumen general

Los resultados obtenidos han sido muy discordantes. La mayor parte de los autores no han observado glucosuria después de las inyecciones en perros y en conejos; otros autores la comprobaron.

¿A qué se deben estas discrepancias? Varios factores pueden ser invocados para explicarlo.

El primero sería la acción variable de los extractos. Según Borchardt, sólo los extractos recientes serían activos, luego perderían su acción; según Dunan, serían activos los extractos no filtrados o el residuo de la filtración; pero no hay precisión en estos datos, y por otra parte Ott y otros han obtenido efectos con extractos de muy variada naturaleza: pituitrina, cocimientos, macerados, etc. Por mi parte, he usado extractos de todas clases y en todas las dosis y no obtuve resultados.

El segundo factor sería la alimentación de los animales. Goetsch, Cushing y Jacobson y más tarde Claude y Baudoin han insistido en que la glucosuria hipofisiaria es una glucosuria alimenticia. Mochi, en conejos, yo en perros y conejos, no pudimos confirmarlo, pero, en cambio, he comprobado que se produce en el hombre. Falta y Priestley no la obtuvieron en el hombre.

Estas discrepancias resultan probablemente de condiciones fisiológicas distintas de los animales.

Acerca del mecanismo de la glucosuria, quedan aún incógnitas. Así Borchardt y Ott han constatado hiperglucemia, pero no la vieron Falta y Priestley.

Según Ott, la glucosuria es debida a una acción nerviosa central, pues ocurre también cuando los nervios esplácnicos han sido seccionados.

Según Claude y Baudouin, habría insuficiencia hepática para la fijación del azúcar más bien que movilización del glucógeno, efecto debido posiblemente a una influencia del sistema nervioso.

Para Achard y Desbouis, disminuiría la aptitud de los tejidos para consumir la glucosa, habría insuficiencia glucolítica que no se acompañaría de insuficiencia levulolítica.

Cushing y sus colaboradores invocan una influencia sobre el páncreas. Es curioso el hecho que Bernstein, Steenstrom, Garnier y Schulmann, Quadri y nosotros hemos comprobado, de que la asociación de los extractos hipofisiarios a la adrenalina no sólo no aumenta la glucosuria adrenalínica, sino que, por el contrario, la impide o la disminuye.

Es mi parecer que los extractos de hipófisis producen una hiperglucemia inconstante, con o sin glucosuria. Esta no se produce en todos los casos de aumento de glucemia, debido a la habitual acción renal desfavorable del extracto hipofisiario.

## Acción en la polineuritis aviaria por carencia

J. Negrete, por mi consejo y bajo mi dirección, ha investigado la acción de diversos productos endócrinos (ovario, suprarrenal, tiroides, testículo, hipófisis) sobre la evolución de los síntomas que acompañan a la alimentación exclusiva por arroz pulido. Ninguno de los preparados demostró tener capacidad de evitar o modificar la aparición de los síntomas habituales (anorexia, diarrea, enflaquecimiento, etc.) y la terminación mortal con polineuritis y pérdida de 40 o|o del peso inicial.

Adjuntamos los protocolos de cuatro palomas alimentadas en forma exclusiva con arroz pulido, que ingerían expontáneamente a su elección. Diariamente recibían una

dosis de polvo seco de hipófisis entera de buey (secado a 45º-50º en corrientes de aire) en una píldora blanda con almidón:

| Peso inicial de la paloma | Peso terminal | Dosis diaria de polvo de hipófisis | Muerte en días | Perdida de peso | Polineuritis |
|---|---|---|---|---|---|
| 315 | 190 | 0.10 | 29 | 37 % | hubo |
| 200 | 120 | 0.05 | 17 | 40 » | » |
| 310 | 190 | 0.02 | 20 | 40 » | » |
| 330 | 200 | 0.02 | 37 | 40 » | no hubo |

En cuatro palomas con polineuritis, la inyección de extracto acuoso de glándula bovina entera, preparado extemporáneamente, por trituración en agua salada, no produjo ninguna mejoría (exp. personal).

## Acción sobre la temperatura

La influencia de los extractos hipofisiarios sobre la temperatura, aunque ha sido señalada ya por observadores antiguos, sólo ha sido objeto de trabajos especiales muy recientemente, los que con bases de experimentos insuficientes llegan a conclusiones que exceden netamente su alcance real. Hay un visible deseo de explicar sin más crítica los hechos que la clínica ha determinado sobre variaciones de temperatura en las afecciones hipofisiarias.

La primera información que he hallado al respecto es de Mairet y Bosc (1) (1896), quienes han comprobado hipertermia a las dos horas de la inyección subcutánea, a conejos, de extractos acuosos o glicerinados de glándula pituitaria. A raíz de la inyección peritoneal baja la temperatura de 38° a 37º, y a las 2 horas, disipados ya muchos síntomas (ver toxicidad), la temperatura está todavía en 37º. La inyección venosa produce hipertermia pasajera.

Caselli (2) observó en conejos y cobayos que después de la inyección subcutánea de extractos glicerinados, en pequeñas dosis había elevación de temperatura de 1º a 3°. Una segunda inyección no produjo efecto; una tercera, a las 6 horas de la primera, hacía descender la temperatura. Caselli dedujo que las dosis pequeñas excitan al sistema nervioso y que las dosis elevadas lo deprimen.

Franchini (3) observó por inyección venosa de 10 $cm^3$ de cocimiento al 20 o|o de glándula total, en conejos, hipotermia ulterior de 36° a 36º,5.

Según Ott (4) la infundibulina produce hipertermia. He señalado (5) (1911) la hipotermia consecutiva a inyecciones venosas y peritoneales.

Dunan (6) no ha observado hipotermia; hubo una sola vez hipertermia (infección probable).

Jacobj y Roemer (7) han comprobado que la hipertermia que produce la inyección de novocaína en el tercer ventrículo cerebral puede ser contrarrestada por inyección de extractos suprarrenales o hipofisiarios. Como la inyección de mercurio en el tercer ventrículo, sobre todo en el infundíbulo, puede producir una hipertermia persistente, admiten que puede ser debida a una perturbación de la actividad secretoria de la hipófisis. Deducen que la hipófisis y los plexos cerebrales parecen estar en relación con los hipotéticos aparatos de los ganglios cerebrales que influencian la termorregulación, obrando por su influencia sobre la corriente linfática y sanguínea de esas partes.

Bauer (8) (1913) ha reivindicado vivamente y sin razón la prioridad del descubrimiento de la acción hipotermizante de las inyecciones de extractos de hipófisis en conejos y cobayos. Grandes cantidades de Pituitrina o Pituglandol bajan la temperatura, tanto por vía subcutánea como venosa y peritoneal (hasta 35º, y aun 32°). El líquido céfalo-raquídeo en inyección venosa baja también la temperatura.

Doblin y Fleischmann han observado también la hipotermia que señala Bauer.

(1) Mairet y Bosc, *Investigaciones sobre los efectos de la glándula pituitaria aplicada a los animales, al hombre sano y a los epilépticos*, «Archives de Phisiologie normale et Pathologique». 1886, p. 603-615.
(2) Caselli, *Estudios anatómicos y experimentales sobre la fisiopatología de la glándula pituitaria*, 1900 Calderini ed., Reggio Emilia.
(3) Franchini, *La función de la hipófisis y los efectos de la inyección de su extracto en los animales*, «Berliner Klinische Wochenschrift», 1910, Nos. 14, 15, 16.
(4) Ott J., *Secreciones internas*, Vogel, Bookseller, Easton, 1910.
(5) Houssay B. A., Tesis de Buenos Aires, 1911.
(6) Dunan F., «La Presse Médicale», 1911. 312.
(7) Jacobj C. y Römer C., *Consideraciones sobre las causas de la hipertermia*, «Arch. f. Exp. Path. u. Pharmakol.», 1912, LXX, 149.
(8) Bauer, *Las relaciones de la hipófisis con la termoregulación*, «Wiener Klinis. Wochs.», 1913, N.º 2, 85; «Verhand. Deuts. Kongres. f. inn. Med.», 1913, XXX, 111; «Wiener Mediz. Woch.», 1914: este trabajo menciona a Döblin y Fleischmann; «Zeitschrift f. Klinis. Mediz.», 1913, LXXVIII, y a Rahel Hirsch.

R. Hirsch no obtuvo hipotermia ninguna con la inyección directa de Pituitrina, mientras que la adrenalina la produjo.

Bernstein y Falta (1) y nuevamente Bernstein, no han observado modificaciones térmicas en el hombre con la Pituitrina infundibular. Con Pituitrina glandular no hubo en 22 casos ningún cambio de temperatura, pero en 1 caso de insuficiencia hipofisiaria hubo un ascenso térmico de 2 1|2 grados. Esta elevación de temperatura después de la inyección de extracto glandular ha sido señalada por Cushing, Homans y Redford en los animales hipofisectomizados y en enfermos con hipopituitarismo. No se ha obtenido en nuestros casos experimentales y clínicos y tampoco lo encontró Chauvet (2).

(1) Bernstein y Falta, *Sobre la influencia de la adrenalina, Pituitrina infundibular y Pituitrina glandular sobre el recambio respiratorio*, «Verhandl. d. Deutsch. Kongr. f. Inn. Mediz.», 1912.—Bernstein. *Estudio sobre la acción de cada uno de los extractos glandulares especialmente sobre el recambio respiratorio, etc.*, «Zeitschr. f. Exper. Pathol. u. Therapie», 1914, xv, fsc. 1.

(2) Chauvet, *Infantilismo hipofisiario*, Tesis de Paris, 1914.

CAPITULO XIV

# ACCIÓN SOBRE LAS SECRECIONES

## Acción sobre la secreción láctea (1)

Las investigaciones personales han sido realizadas en los laboratorios de Fisiología de las Facultades de Medicina y de Veterinaria, especialmente en la segunda.

Los experimentos en las vacas han sido efectuados en el Instituto Municipal de Observación de vacas lecheras, debido a la gentileza del director, Dr. Candiotti, a quien agradezco sus muchas atenciones, así como al personal técnico que me ha prestado excelente ayuda.

Han sido mis colaboradores eficientes los doctores C. Maag, L. Giusti y el señor Teraoka.

Para estudiar experimentalmente la influencia de una substancia sobre la secreción láctea y sobre la circulación mamaria, se la puede administrar por boca, por vía subcutánea, por vía venosa.

### *Métodos de estudio*

*Por boca* convendrá hacerlo sobre todo cuando se tengan presentes sus posibles aplicaciones terapéuticas ulteriores, pues es una vía más práctica para este objeto. Si ella resulta eficaz se puede proseguir cómodamente esa administración, asegurándose así una acción más prolongada y continua, sea ella debida a una influencia estimulante directa sobre la glándula, o bien sea la resultante de una excitación de los mecanismos humorales o nerviosos que condicionan fisiológicamente la secreción.

Para obtener resultados correctos será necesario emplear animales dóciles, especialmente vacas, o también cabras u ovejas, cuya secreción sea constante, ordeñar hasta agotamiento, siempre a horas fijas, siempre el mismo ordeñador, que el régimen de vida y la ración sean invariables.

Con todo y dadas las numerosas condiciones mencionadas, se comprende que sean fáciles los errores. La investigación es, además, muy larga, 15 a 30 días por lo menos para cada experimento (5 o 10 días de observación preliminar, 5 o 10 de experimento, 5 o 10 de observación final).

Pero, con todo, el método resulta poco sensible y las substancias muy activas por otras vías resultan ineficaces por boca.

Además, y esto es notorio, las causas de error se multiplican y se obtienen numerosos resultados contradictorios o dudosos.

Por estos motivos, y sin desconocer el interés de este método, especialmente cuando se investiga con fines de aplicación terapéutica, no lo he empleado en mis experimentos.

*La vía venosa* es la que da mejores resultados, pues pone instantáneamente a la substancia en contacto con todos los órganos y en cantidades relativamente crecidas. Los resultados son instantáneos y evidentes, ya sean positivos o bien negativos. *La vía subcutánea* es inactiva en muchos animales, y en todos es menos eficaz que la vía venosa.

(1) Este capítulo ha sido publicado en su mayor parte con el título de *Investigaciones fisiológicas sobre los estimulantes clínicos de la secreción de la leche*, trabajo presentado al terminar mi primer año de adscripción, 1914 y publicado en «La Semana Médica», 1914. N.º 32. 281.

El método de inyectar en las venas de animales sanos solutos o "extractos" de las glándulas de secreción interna, ha permitido demostrar sus interesantes propiedades fisiológicas; esta comprobación ha promovido y orientado importantes estudios que han traído el descubrimiento de algunos de sus constituyentes químicos activos, enriqueciéndose la ciencia experimental con substancias definidas y de poderosos efectos (adrenalina, etcétera), y facilitándose así un mejor análisis de la fisiología de dichas glándulas.

La farmacodinamia y la terapéutica han adquirido preciosos reactivos funcionales y medicamentos excelentes.

Con este método, iniciado por Oliver y Schafer (1895), se han conseguido fecundos resultados estudiando la acción cadiovascular de estos solutos o extractos, y sólo recientemente ha sido aplicado al estudio de la acción de los mismos sobre la secreción láctea,

Una vez que se aislen las substancias activas, se verifique su análisis químico y se conozca la naturaleza de los grupos moleculares o de los radicales activos, podrán quizá prepararse sintéticamente (como ya se hace con la adrenalina), y también conseguirse sucedáneos químicos, a veces fisiológicamente superiores (como ha pasado con alcaloides vegetales: cocaína, por ejemplo).

Con estos propósitos hemos estudiado metódicamente la influencia de numerosos radicales inorgánicos sobre la secreción láctea, pero, desgraciadamente, de esta larga experimentación, fluyen más bien resultados negativos.

Algunas comprobaciones tienen, sin embargo, especial interés; así la glándula mamaria ha resultado el reactivo biológico más específico para demostrar las substancias activas hiposisiarias, y he visto, por ejemplo, como Herring, que el extracto de hipófisis de raya, que es inactivo sobre la presión arterial, tiene, sin embargo, una poderosa influencia sobre la glándula mamaria. Además, este método biológico tan delicado nos ha permitido establecer dos conclusiones negativas de importancia: 1º, que no existe la secreción del principio activo hipofisiario en el líquido céfalorraquídeo, como afirman Cushing y Goetsch, conclusión que ya rebatí con Giusti en un trabajo anterior realizado con otro método; 2º, que la $\beta$ imidazoletilamina, que Führer considera fisiológicamente pariente del o de los principios activos hipofisiarios, resulta, sin embargo, completamente inactiva sobre la mama.

No basta comprobar una determinada acción fisiológica o encontrar una substancia activa en un soluto endócrino, para deducir que normalmente la glándula produzca aquel efecto o segregue este producto. De estas experiencias deriva una simple presunción de probabilidad y es necesario demostrar la existencia de esa acción en la sangre venosa aferente y en la sangre de la circulación general para poder afirmar categóricamente la existencia de dicha secreción interna.

Para observar el resultado de las inyecciones venosas, que es instantáneo y en general dura muy poco, puede recurrirse a algunos de los métodos siguientes:

1º *Método de Röhring.*—Este método, empleado por Röhrig y al que han recurrido después Lederer y Pribram, Ott y Scott, consiste en caracterizar en la cabra el conducto galactóforo, que en este animal es único, y ponerlo en conexión con un frasco donde se hace el vacío con una trompa de agua. Se miden las gotas que caen en un minuto (Röhrig) o durante períodos de 5 minutos (Ott y Scott), o la cantidad en volumen durante espacios determinados de tiempo (Lederer y Pribman), antes y después de la inyección de la substancia a estudiar.

Como causa de error posible de este método, señalaremos que los movimientos del animal, no siempre evitables durante y en seguida después de la inyección, aumentan la cantidad de leche que sale de la cánula.

Este método tiene la ventaja de que el animal puede servir para muchas experiencias en días consecutivos. Ha sido aplicado para investigar la inervación glandular, pero en este caso debe curarizarse el animal para evitarse las contracciones musculares.

No he usado hasta hoy a este método.

2º *Método de Schafer.*—Schafer y Mackenzie; Mackenzie; Schafer; Herring; Houssay, Giusti y Maag, han empleado gatas lactantes y ocasionalmente perras como animales de experimentación. Procedían de dos maneras: en el primer método apreciaban la exudación de la leche en una pequeña incisión superficial hecha en la glándula mamaria (método de exudación). En el segundo método recogían la leche que salía de una cánula puesta y atada en un pezón cortado (o sin cortar, como he podido hacer), o bien cortando un pezón y, una vez obtenida la hemostasia, aplicando una mecha absorbente; en cualquiera de los dos casos el extremo de la cánula o de la mecha dejaba caer las gotas de leche sobre una señal electromagnética que permitía su inscripción en un cilindro registrador donde podían recogerse al mismo tiempo la presión arterial, el volumen renal, la diuresis o, como lo he hecho, el pletismograma de otra mama del mismo animal.

Los animales eran anestesiados con cloroformo y luego con cloral, por vía intravenosa o subcutánea (Schafer y Mackenzie). He empleado en gatas la cloralosa *ab ore* (0 g. 075 mgr. por kgr. unas 2 horas antes).

Este método es muy sensible y tiene como principal inconveniente que un mismo animal sólo sirve para pocos experimentos.

3º *Método personal.*—La mayor parte de nuestros exeprimentos fueron hechos en vacas en el Instituto Municipal de Observación de Vacas Lecheras, cuyo director, Dr. Candiotti, puso gentilmente a nuestra disposición el abundante material y la valiosa ayuda de ordeñadores y analizadores diestros.

Ordeñada la vaca hasta no obtener leche, se dejaba mamar un momento al ternero, y después si era necesario se concluía de agotar hasta que no diera más leche, o solo muy de rato en rato alguna gota aislada. Después de unos minutos se hacía la inyección yugular de la substancia a estudiar y se continuaba el ordeñe; si es galactogoga, en un tiempo que va de veinte a cincuenta segundos se produce una abundante secreción a chorros, que a veces se agota en seguida, y que en algunas ocasiones persiste 5 o 10 minutos. El resultado es siempre claro, sin lugar a dudas, y hasta resulta impresionante.

Para que una substancia logre provocar la secreción de una glándula bien ordeñada, debe necesariamente poseer una acción marcada, esto explica quizás que haya comprobado en mis experimentos que tan pocas substancias sean activas. Sin embargo, considero al método como bien sensible, y leyendo el capítulo referente a los solutos hipofisiarios, fácil será convencerse de ello.

Deseo hacer notar que un resultado negativo no significa una lápida definitiva puesta sobre una substancia, puede que en otras condiciones y por otras vías, por acción más prolongada, etc,. tenga una eficacia que esta técnica no deja presentir.

Hammond ha seguido una técnica parecida en cabras. En un primer ordeñe vaciaba la mama, luego en otro ordeñe a la media hora recogía la cantidad de leche con o sin inyección previa de extracto pituitario.

He estudiado también las variaciones del volumen de la glándula mamaria después de la inyección de extractos de órganos.

*Variación eléctrica.*—Schafer (ver más adelante) ha demostrado que durante la secreción láctea hay una variación eléctrica en la glándula.

## Acción de los extractos de órganos

Vamos a estudiar sucesivamente:

1º Los trabajos publicados sobre esta cuestión.

2º Nuestras investigaciones propias.

### *Trabajos publicados*

Resumiremos las publicaciones aparecidas, agrupando las conclusiones de cada autor.

Todos los trabajos fueron consultados en las publicaciones originales.

Son los siguientes, en orden cronológico:

Lederer y Pribram (1) obtuvieron, en cabras, un marcado aumento de la cantidad de leche segregada, después de la inyección venosa de extracto fresco de placenta. A una temperatura de 8°-10° éste pierde su acción en 2 ó 3 semanas; calentado 1|2 a 1 hora a 60°-65° también se destruye. Ni el extracto ovárico ni el de hígado tienen la propiedad de aumentar la secreción de la leche.

Según Ott y Scott (2), la infundibulina, los extractos de cuerpo amarillo, cuerpo pineal y timo, sobre todo la primera substancia, aumentan la secreción mamaria en la cabra.

Schafer y Mackenzie (3), en gatas y ocasionalmente en perras, han comprobado que los extractos de hipófisis (de buey) y de cuerpo amarillo (de oveja) producen una abundante secreción de leche; los primeros tienen más poder. No resultaron activos los extractos de: placenta (en gata y perra), útero en involución, mama, duodeno, hígado, bazo, riñón, tiroides, ovario, testículo, timo, suprarrenal, feto (de gato). La substancia activa de los extractos de hipófisis no existe en el lóbulo anterior, pero sí solamente en las partes intermedia y posterior, no es soluble en alcohol absoluto, pero sí en el acuoso. No es destruída por contacto con alcohol absoluto, ni por ebulliciones repetidas, ni por la desecación (varios años). No han hecho pletismogramas, pero parecen dilatarse los vasos. Repitiendo las dosis, resultan menos activas. La substancia activa del cuerpo amarillo no es soluble en alcohol absoluto, no es destruída por él, ni por ebulliciones repetidas. Repitiendo las dosis, resultan menos activas.

(1) Lederer y Pribram, *Contribución experimental al estudio de las relaciones entre la placenta y la secreción mamaria*, «Arch. für d. gesamm. Physiol d. Mensch. u. d. Thiere», 1910, cxxxiv, fsc. 9 10, 591.

(2) Ott I. y Scott J. C., *La acción de infundibulina sobre la secreción mamaria; la acción galactogoga del timo y cuerpo amarillo.* «Proceedings of the Society for Experim. Biology and Medicine.», New York, Diciembre 21, 1910, viii, N.º 2, 48-49.

(3) Schafer E. A. and Mackenzie K., *Acción de los extractos animales sobre la secreción de la leche.* «Proceedings of the Royal Society», B., lxxxiv, 9 Marzo 1911.

En gatas vírgenes, el extracto de hipófisis produce la exudación de serosidad. La pilocarpina, eserina, nicotina, secretina, no tenían acción. Tampoco la excitación eléctrica de las glándulas (pocas experiencias). Sus extractos fueron cocimientos en líquido de Ringer.

Ott y Scott (1), en cabras, con el método ya descripto, y después de tres períodos de 5 minutos cada uno de observación normal, comprobaron que la infundibulina (extracto al 20 o|o de lóbulo posterior hipofisiario) aumentaba enormemente la cantidad de leche; el efecto era ya evidente al minuto, llegaba a su máximo a los cuatro minutos, luego la cantidad segregada volvía rápidamente a la normal. Cuerpo amarillo, glándula pineal y timo aumentaban también la secreción, pero menos. El ovario sin cuerpo amarillo no tenía efecto. El timo hervido no tenía acción sobre la secreción de la leche.

La cantidad de grasa no variaba durante el aumento de secreción debido al timo, al cuerpo amarillo o a la infundibulina.

Los extractos se preparaban triturando a los órganos en un mortero con agua destilada y filtrando por algodón.

Mackenzie (2) ha publicado un trabajo muy completo, donde repite las determinaciones de su artículo anterior. Los órganos activos son: 1º, cuerpo pituitario; 2º, cuerpo amarillo; 3º, glándula pineal; 4º, útero en involución; 5º, glándula mamaria en lactación. El extracto de hipófisis es el más poderoso. Actúa ya a los 20 o 40 segundos, su efecto cesa a los 10-15'. Para que una reinyección tenga nuevamente toda su actividad, debe esperarse 30 minutos a contar desde la primera inyección. Es activa la hipófisis de las aves. Pilocarpina, eserina, nicotina y cafeína son inactivas, así como también los extractos de feto, placenta y timo, el líquido céfalorraquídeo y el cerebro. La atropina no modifica la acción de los extractos de cuerpo amarillo y de hipófisis. La excitación de los nervios no produce secreción. En una glándula cuyos nervios han sido cortados, el extracto de hipófisis produce secreción. Los extractos de feto y placenta tienen acción inhibitoria sobre una inyección ulterior de hipófisis o cuerpo amarillo. La actividad secretoria de la glándula mamaria no depende del sistema nervioso; estas substancias obran por vía humoral.

Según Ott y Scott (3), los extractos hervidos de timo, de glándula pineal y glándula mamaria eran activos (como había demostrado Mackenzie). Inyectando atropina, 1|5 de grano por vía venosa, aumentaba menos la secreción debida a los extractos de cuerpo amarillo, infundibulina y glándula pineal que cuando éstos eran inyectados sin atropina.

Las reinyecciones de infundibulina tenían menos acción que una primera inyección. Ejemplo: normalmente 4 gotas en 5 minutos, 10 gotas en igual tiempo después de la primera inyección, 32 después de la segunda, 12 después de la tercera, 20 después de la cuarta, 10 después de la quinta, 7 después de sexta. Basta 1|1000 de gota de infundibulina para aumentar la secreción láctea en 1 gota en un período de 5 minutos, con 1|100 de gota de infundibulina hay un aumento de 5 gotas de leche en igual plazo.

La pilocarpina por vía venosa, 1|20 de grano, da un marcado aumento de secreción. La administración previa de atropina impide ese efecto. Si después de 1|50 de grano, venoso, de atropina, se inyecta 1|3 de grano de pilocarpina por la misma vía, hay un pequeño aumento. El cloruro sódico y el cloruro potásico aumentan marcadamente la secreción, el cloruro de calcio muy débilmente.

Schafer (4) ha observado que, como en las demás glándulas, hay en la glándula mamaria una corriente de reposo muy variable. Durante la secreción prodúcese una variación difásica de la corriente de acción que acompaña a la secreción mamaria producida por extractos del lóbulo posterior hipofisiario o del cuerpo amarillo. Esta variación difásica es parecida a la que Bayliss y Bradford han observado para las glándulas salivares de los mamíferos.

Hammond (5) ha observado, en cabras, un efecto inmediato y de corta duración. La leche es de composición normal, más rica en grasa. Los animales resultaron más sensibles en los primeros tiempos de la lactación que al final de la misma.

Gawin (6) realizó un trabajo para investigar las posibles aplicaciones comerciales de la acción galactogoga de los extractos animales. A vacas de rendimiento lácteo cono-

(1) Ott I. and Scott J. C., *Acción de los extractos animales sobre la secreción de la glándula mamaria*, «The Therapeutic Gazette», Octubre 15, 1911, N.º 10, p. 689.

(2) Mackenzie K., *Investigación experimental del mecanismo de la secreción de la leche, con especial referencia a la acción de los extractos animales*. «Quarterly Journal of Experimental Physiology», Diciembre 1911, VI, N.º 4, 305.

(3) Ott I. y Scott J. C., *Acción de diferentes agentes sobre la secreción de la leche*, «The Therapeutic Gazette», Mayo 15, 1912, p. 310, N.º 5.

(4) Schafer A. E., *Del cambio eléctrico que acompaña a la secreción de la glándula mamaria*, «Livre jubilaire du Professeur Ch. Richet, 1912, p. 367.

(5) Hammond, *El efecto del extracto pituitario sobre la secreción de la leche*, «Quarterly Journal of Experimental Physiology», 17 Diciembre 1912, VI, 311-338.

(6) Gawin W., *Sobre los efectos de la administración de extractos del cuerpo pituitario y cuerpo amarillo a vacas lactantes*, «Quarterly Journal of Experimental Physiology», 1913, VI, N.º 1, 13.

cido, administró por boca 1,8 g. de polvo seco de hipófisis de buey, 3,5-5 g. de glándula mamaria, sin resultado; por vía subcutánea, a 4 vacas, 7 $c^3$ de Pituitrina sin resultado; por vía venosa 7 1|2 $c^3$ de Pituitrina o 10 $c^3$ de extracto de cuerpo amarillo (14 $c^3 = 1$ glándula), se ordeñaba una hora después. Ningún efecto con el cuerpo amarillo, con la Pituitrina se distendían las tetas durante 10-15 minutos, pero no variaba la cantidad de leche ordeñada en el día.

E. A. Schafer (1) ha publicado un experimento realizado en la mujer con extracto pituitario y otro con extracto de cuerpo amarillo. En el primer caso se aspiraron del seno, antes de la inyección, 9 $cm^3$ de leche durante 5 minutos. Después de inyectar 1 1|2 $cm^3$ de extracto pituitario obtuvo 32 $cm^3$. En la misma mujer experimentó con extracto de cuerpo amarillo sin resultado bien claro.

Herring (2) ha estudiado la acción galactogoga de los extractos de hipófisis de diferentes vertebrados. Los de raya, animal que no posee lóbulo posterior, produjeron secreción enérgica a pesar de que no influenciaban la presión (8 glándulas en 10 $cm^3$ de Ringer, dosis 1 $cm^3$). Los de la parte cromófoba (equivale a la parte intermedia de los mamíferos) de la hipófisis de bacalao no tienen acción; los de la parte glandular (cromófila de Sterzi) del mismo animal tienen marcado efecto sobre la secreci n mamaria, bajan la presión arterial (3 $cm^3$ de extracto fuerte, 6 glándulas en 20 $cm^3$ de Ringer); los de parte nerviosa tienen una acción fortísima con aumento de presión, dilatación renal y diuresis. El saco vascular es inactivo. El hormon galactogogo no parece idéntico al hipertensor, pues el extracto de parte glandular de la hipófisis del bacalao, que es hipotensor, y el extracto de la hipófisis de la raya, que es inactivo, poseen acción galactogoga.

Las investigaciones realizadas por nosotros (3) en vacas y otros animales están incluídas en el presente trabajo.

Los extractos o solutos hipofisiarios poseen una poderosa acción galatogoga en gatas, perras cobayas, conejas, ovejas, cabras, vacas y mujer.

Es activo únicamente el lóbulo posterior hipofisiario, siéndolo sus dos partes: nerviosa y epitelial, al parecer más esta última, aunque no podemos ser concluyentes. Tienen acción las hipófisis de gallina y corvina.

El lóbulo anterior es inactivo en todas sus partes. Las reinyecciones de un extracto activo producen efecto, pero disminuído, aunque la segunda dosis sea más fuerte que la primera.

No hay paralelismo absoluto entre la acción circulatoria general y el efecto secretorio. La secreción se acompaña de vasodilatación local, ésta es más duradera que aquélla.

La o las substancias activas resisten a la ebullición y no son precipitadas por el acetato de plomo, sin embargo aquella resistencia es relativa.

La vía venosa es eficaz en todas las especies, la vía subcutánea poco o nada activa en la vaca, lo es en la mujer.

La leche obtenida es muy rica en manteca (6-8-11 o|o). Los demás elementos varían menos (1 experiencia).

El efecto galatogogo es debido a la acción directa sobre la glándula, así lo prueba su persistencia en una glándula de perra, sólo conexionada por sus vasos, en que se observó la secreción después de una inyección hipofisiaria por la safena. En idéntico sentido habla la riqueza de la lecha en grasa.

De los efectos de la administración prolongada, de las aplicaciones de todo orden, sobre todo terapéuticas, no queremos hablar todavía.

Giusti (4) hizo experimentos en vaca con una técnica análoga a la nuestra.

Algunos extractos de órganos inyectados por vía endovenosa en la vaca, actúan directamente estimulando la secreción láctea (hipófisis, timo, parótida, glándula mamaria, bazo, ganglio, tiroides, cuerpo amarillo, feto, útero).

Hay otros que no poseen acción alguna sobre la secreción láctea (estómago, intestino, pulmón, trompa, placenta, vagina, cerebro, cerebelo, corazón, hígado, páncreas, cápsulas suprarrenales, testículo, riñón).

La acción es pasajera y disminuye en las reinyecciones. Los resultados son casi idénticos si se utilizan macerados o cocimientos de órganos.

El extracto de órganos que tiene una acción manifiesta y superior a todos los ensayados, fué el de hipófisis.

(1) Schafer A. E., *Sobre el efecto de los extractos de glándula pituitaria y de cuerpo amarillo sobre la glándula mamaria humana*. «Quarterly Journal of Experimental Physiology», Febrero 1913, VI, 17-19.

(2) Herring P. T., *Ulteriores investigaciones sobre la anatomía y Fisiología del cuerpo pituitario*, «Quarterly Journal of Experimental Physiology», 1913, VI. N.° 2, 73.

(3) Houssay B. A., «Argentina Médica». marzo 15 de 1913, N.° 11. Además en colaboración con L. Giusti y C. Maag. — *Acción de los solutos hipofisiarios y de su principio activo sobre la secreción láctea*. «Revista Zootécnica», 1913 año IV, N.° 46; nuevo artículo más completo en «Revista de la Sociedad Médica Argentina», 1913, XXI, 365.

(4) Giusti L., *Influencia de los extractos de órganos sobre la secreción láctea*, «Revista Zootécnica», 1913, año V, N.° 49.

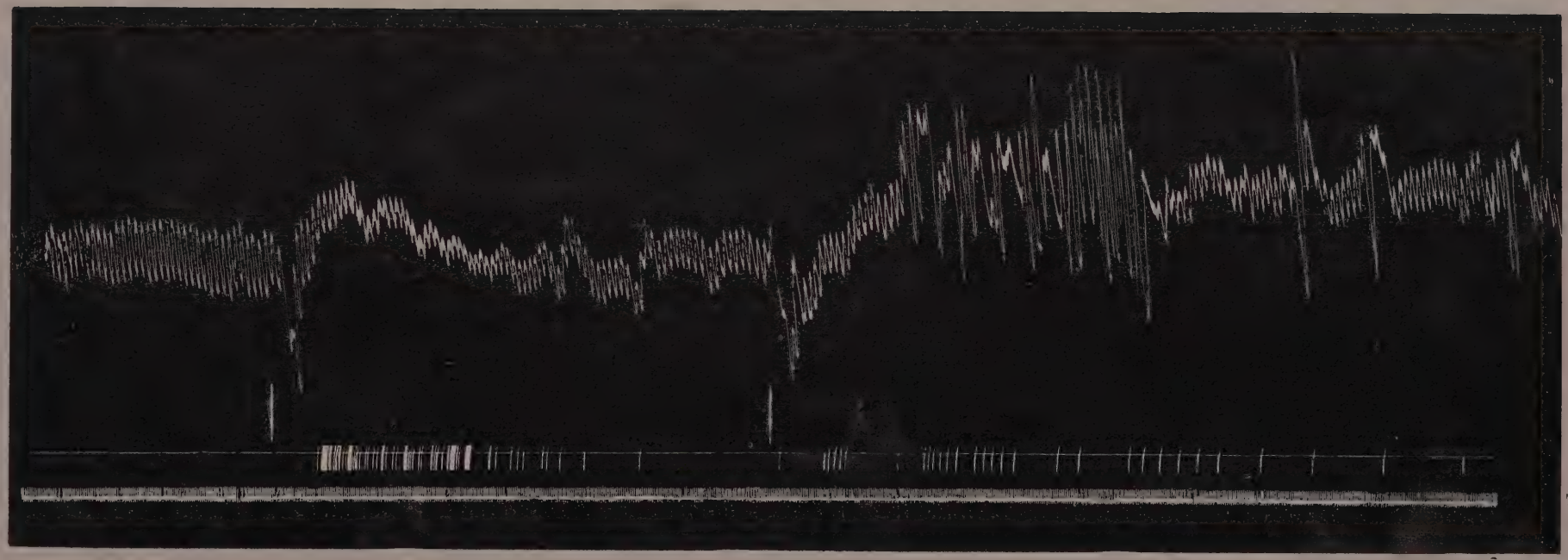



Fig. 132 — Gata 3345 grs., cloralosada (ab ore). — 1.ª inyección yugular de 0,6 c.³ de cocimiento al 5 % de lóbulo posterior hipofisiario; 2.ª inyección de 1 c.³ del mismo soluto.

La influencia de los extractos de la hipófisis en la excreción láctea, no es sólo en la cantidad, sino también en la calidad, pues hay aumento en materia grasa.

Las verificaciones que hicimos más tarde nos demostraron que, salvo el extracto de hipófisis, los demán eran inactivos si se cuidaba bien la técnica.

Schafer (1) ha publicado un trabajo de conjunto en 1913. Más tarde ha demostrado que, accidentalmente, el suero de animales normales o tiroidectomizados de ambos sexos, produce secreción láctea en las gatas.

Hemos observado con Maag (2) que la atropina, aun en fuertes dosis de 0.04 gramos y 0.05 gramos, que produjeron intoxicaciones, no impidió la acción galactogoga de los solutos hipofisiarios.

Forma el capítulo actual, un trabajo que hemos publicado en 1914 (3), al que sólo van agregadas algunas citas bibliográficas posteriores y pocos experimentos.

Luisa Mc Ilroy (4) ha fracasado completamente en la aplicación terapéutica de la acción galactogoga hipofisiaria.

Henton White (5) confirma la acción galactogoga en la mujer y opina que las inyecciones de extracto hipofisiario impiden la formación del absceso de la mama.

Herring (6) ha comprobado recientemente que los extractos de parte glandular son inactivos, mientras que los de las partes intermedia y nerviosa producen secreción láctea en mamas de rata seccionadas.

Hill y Simpson (7) observaron en 2 cabras, que las inyecciones intravenosas o subcutáneas produjeron marcado aumento de la cantidad de leche ordeñada 15 minutos después de la inyección. Hubo aumento del tenor en manteca. El aumento era seguido de disminución por debajo de lo normal en el ordeñe siguiente.

No he podido consultar el trabajo de Gaines (8) y los de Simpson e Hill (9).

Simpson e Hill (10), para demostrar que la acción del extracto pituitario es debida a su efecto sobre el mecanismo secretorio de la glándula y no a una acción sobre su tejido muscular, hacen observar que el cloruro de bario, que es un estimulante de la fibra muscular lisa, no aumenta la secreción de la leche.

Critica Schafer (11) al trabajo precedente. Dejaba sin cortar el pezón de la glándula mamaria de un lado y seccionaba el pezón de la del otro lado; inyectando extracto de hipófisis a la gata y sacrificándola después de observar una franca secreción de leche por el canal cortado. Incluía, cortaba y coloreaba ambas glándulas, que por tocarse en la línea media pueden seccionarse en un mismo block. En la glándula del pezón intacto los alveolos estaban distendidos y en la del canal seccionado estaban vacíos. Opina que ésta última había evacuado su contenido.

Haremos, más adelante, una crítica de este trabajo.

Pal (12) ha confirmado la acción galactogoga del extracto infundibular.

Para terminar, recordemos que Goñalons (13) aconseja el empleo del cuerpo amarillo gravídico para combatir la hipogalaxia.

## Investigaciones personales

Comprenden cuatro grupos de experimentos: 1º, investigaciones en gatas y perras; 2.º, pletismografía en los mismos animales; 3.º, investigaciones especiales; 4.º, investigaciones en vacas.

(1) Schafer A. E., *Discusión sobre las enfermedades del cuerpo pituitario; extructura y funciones del cuerpo pituitario*, «Proceedings of the Royal Society of Medicine», 1913, VI, (Sections of Neurology and Ophtalmology). — Schafer A. E., *Sobre la existencia ocasional de un hormon galactogogo en la sangre normal*, «Congreso Internacional de Medicina de Londres», 1913.

(2) Houssay B. A., y Maag C., *Influencia de la atropina sobre la acción galactogoga de los solutos hipofisiarios*, «Semana Médica», 1914, N.º 6.

(3) Houssay B. A., *Investigaciones fisiológicas sobre los estimulantes químicos de la secreción de la leche*, «La Semana Médica». 1914, 301.

(4) Mc Ilroy Luisa, «British Medical Journal», 1914, p. 39.

(5) Henton White, *Lactagol y Pituitrina durante la lactación*, in «Zentr. für Ginäkol.», 1914, N.º 10, 392.

(6) Herring P. T., *El origen del material activo del lobulo posterior del cuerpo pituitario*, «Quarterly Journal of Experim. Physiol.», 1914, VIII, 245 y 267.

(7) Hill R. L. y Simpson S., *Efecto del extracto pituitario sobre la secreción de la leche en la cabra*, «Quarterly Journal of Experim. Physiol.», 1914, VIII, N.º 2 y 3, 103.

(8) Gaines W. L., *De la acción de la pituitrina sobre la glándula mamaria*, «Proceed. of the Americ. Soc. of Physiol. Chemist.», 1914. in «Journ. of Biolog. Chemist.», 1915, XX, N.º 4.

(9) Hill R. L. y Simpson S., *Efecto de la inyección intramuscular de extracto pituitario sobre la secreción de la leche en la vaca*, «Proc. Soc. Exper. Biol.», 1914, XI, 82. — *Efecto de las inyecciones repetidas de pituitrina en la secreción de la leche*, «Proc. of the Amer. Soc. of Biolog. Chemist», Diciembre 28-30. 1914, in «Journ. of Biolog. Chemist.», 1915, XX, N.º 4. — *Efecto de la inyección intramuscular de extracto pituitario sobre la secreción de la leche en el hombre*, «Amer. Journ. of Physiol.», 1914, XXXV, 369.

(10) Simpson S. e Hill R. L., *El modo de acción del extracto pituitario sobre la glándula mamaria*. «Quarterly Journal of Experim. Physiol.», 1915, VIII, N.º 4, 377.

(11) Schafer E. A., Nota sobre el trabajo precedente de Simpson e Hill: *El modo de acción del extracto pituitario sobre la glándula mamaria*, «Quarterly Journal of Experim. Physiol.», 1915. VIII, 379.

(12) Pal J., *Acción del extracto infundibular sobre las secreciones*, «Deutsch. Med. Woch.», 1916, XLVI. 1030, cit. in «Physiol. Abstracts.», 1918, III, 53.

(13) Goñalons. *Estudios experimentales, clínicos y terapéuticos sobre las funciones del ovario*, Tesis de Buenos Aires, 1914.

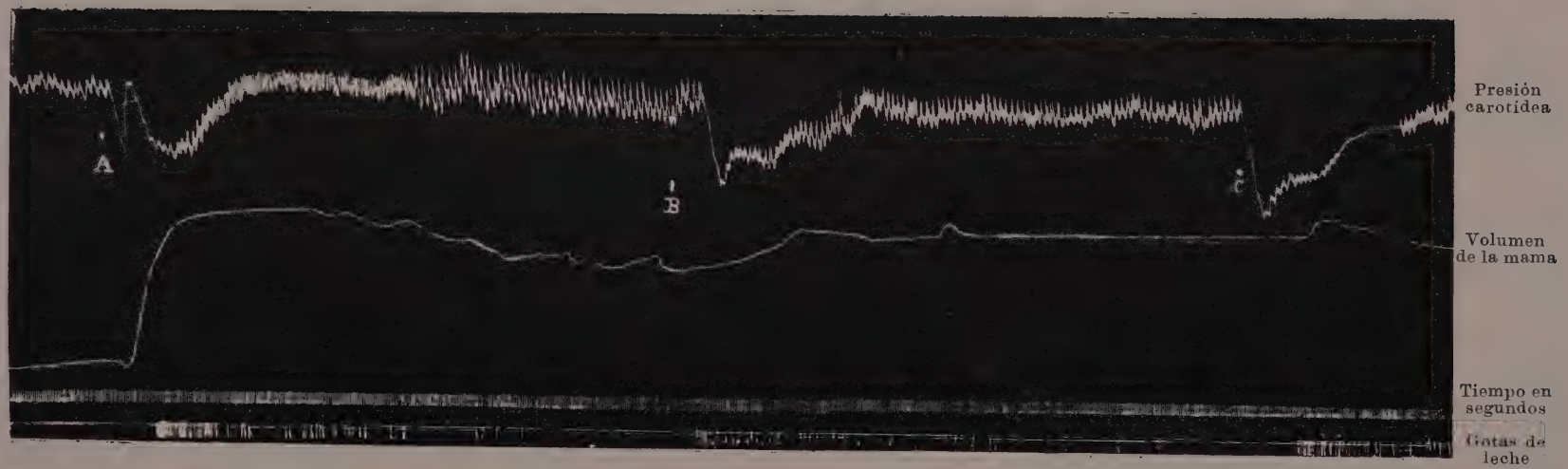



Fig. 133 — Gata 3550 gr., cloralosada; presión carotídea, pletismograma, gotas de leche.—En A, inyección yugular de 0,5 c.³ de cocimiento desalbuminado, al 20 %; en B, nueva inyección de igual dosis; en C, inyección de doble dosis.

La mayor parte de nuestros solutos fueron preparados con hipófisis de vacas y novillos, pero hemos comprobado la actividad de las hipófisis de hombre, carnero, perro, gato, conejo, gallina, tortuga, sapo, rana, pejerrey, corvina y raya.

Hemos empleado los siguientes productos:

1º *Macerados* en solución salada al siete y medio por mil.

2º *Cocimientos* en el mismo solvente durante cinco o diez minutos.

3º *Cocimientos desalbuminados*, que contenían la mayor parte del principio o de los principios activos cardiovasculares con pocas impurezas (cocimiento acuoso durante cinco minutos, defecación por subacetato de plomo, eliminación del plomo por ácido sulfúrico, reposo, centrifugación y neutralización).

4º *Extractos*, con un solvente (alcohol metílico, etílico, cloroformo, éter), que se evaporaba luego. El residuo ha sido empleado de dos maneras: o bien se le hervía con agua y se filtraba por papel, o bien se emulsionaba en agua; en el primer caso se eliminaban las grasas y lipoides, en el segundo se conservaban.

5º El principio activo hipofisiario impuro que he obtenido en 1911.

6º La hipofisina de la firma Lucius Meister y Brüning, que es una solución al 1 o|oo de la suma de los principios activos hipofisiarios que Führer ha descubierto en 1913.

Finalmente, mencionaré algunos experimentos efectuados con líquido céfalorraquídeo y con $\beta$ imidazoletilamina.

Hemos hecho inyecciones venosas o subcutáneas en gatas, perras, cobayas, conejas, ovejas, cabras, vacas y mujer.

*Experimentos en gatas y perras*

Nuestros primeros experimentos en gatas fueron realizados con la técnica de Schafer y Mackenzie: se colocaban finas cánulas de vidrio en algunos conductos excretores y se ligaban; se inscribían eléctricamente las gotas producidas, y al mismo tiempo la presión arterial con un manómetro de mercurio inscriptor. En gatas cloralosadas (0.075 gr. *ab ore*) hemos realizado numerosos experimentos, y he aquí la lista de los seis primeros, en animales de tres a tres y medio kilogramos, inyectando en las venas, en cada una de ellas, los siguientes líquidos. *a*) un centímetro cúbico de cocimiento al cinco por ciento de glándula entera; *b*) 0.25 cm³ de cocimiento al cinco por ciento de lóbulo posterior; *c*) 0.6 cm³ de cocimiento desalbuminado al cinco por ciento (ver gráfico); *d*) 0.001 gr. de principio activo incompletamente purificado; *e* y *f*) análogos a *c*, pero con pletismogramas.

En todos estos y los demás experimentos obtuvimos iguales resultados positivos, las cánulas de vidrio antes de la inyección aparecían más o menos llenas de leche, pero sin que saliera una gota; pero no bien el líquido hipofisiario había entrado en la circulación, en un plazo de treinta segundos y un minuto y medio, bruscamente aparecía un flujo abundante de gotas que se sucedían precipitadamente (fig. 132), tanto que se colectaba en las ingles un pequeño lago de leche. Como se ve en la figura 1, una reinyección, aun en dosis más altas, producía un efecto mucho menor.

El efecto secretorio se acompaña de vasodilatación manifiesta. Hay un aumento del volumen de la mama, cuya naturaleza discutiremos luego, que precede a la secreción y que dura mucho más que ella (fig. 133).

En cobayas y conejas hemos observado efectos comparables pero contentándonos con ver la cantidad de leche que salía al apretar las mamas, antes y después de la inyección venosa de 0.50 c³ de cocimiento desalbuminado al cinco por ciento de lóbulo posterior de hipófisis de novillo. En otros casos se observó el aumento de leche en cortes hechos en las mamas.

En perra sólo hemos efectuado pocos experimentos con resultado siempre positivo.

Fueron llevados a cabo con el método de Schafer, ya descripto; registrábamos eléctricamente el número de gotas de leche segregada y al mismo tiempo la presión arterial, a veces el pletismograma de la otra mama del mismo par.

Empleamos sobre todo gatas cloralosadas (0.75 centigramos *ab ore*) y pocas veces perras cloralosadas por vía venosa.

Resultaron muy activos en todos los experimentos los macerados y cocimientos de hipófisis, las soluciones de principio activo, la hipofisina de Führer (Lucius Meister y Brüning).

Los macerados y cocimientos del cuerpo amarillo produjeron la mayor parte de las veces alguna secreción (en dosis de 1 o 2 centímetros cúbicos al título de 10-20-30-50 o|o).

Los macerados de epífisis de perro (1 glándula en 1 cm³ de solución fisiológica, dosis inyectada 1 cm³) y de carnero (1 glándula=0,20 g. en 5 cm³ sol. fisiológica, dosis inyectada 1 c³), los macerados y cocimientos de tiroides, de timo, de útero preñado, de suprarrenal, de feto, resultaron inactivos. Los macerados eran preparados al 25 o|o, con contacto de media o una hora, e inyectados en dosis de 1 cm³.

La adrenalina resultó inactiva tres veces, pero en una experiencia produjo la secreción de dos gotas, en dosis de 1|4 de miligramo en una gata de 3100 gramos.

*Pletismografía en gatas y perras*

El mayor número de trazados pletismográficos ha sido hecho en perras cloralosadas. Se inscribían al mismo tiempo la presión arterial y las gotas de leche segregadas. La mama de perra, que es colgante, era colocada entre dos valvas pletismográficas y registradas sus variaciones de volumen por un tambor de Marey inscriptor. En las gatas, para colocarlas era necesaria la incisión previa, para insinuar una valva debajo de la glándula.

Todos los extractos hipofisiarios, el principio activo de Fühner, etc., que poseen acción galactogoga, producen una dilatación considerable, habiendo aumento de tamaño de la mama, tanto en las hembras en lactación como en las vírgenes. La dilatación es inmediata, independiente de las variaciones circulatorias y dura mucho más tiempo que el efecto excretor. Las reinyecciones producen un efecto dilatador menor, en parte porque persiste todavía la acción primera. (Ver fig. 133).

Los extractos de cuerpo amarillo, macerados o cocimientos, haya o no secreción de leche, sean lactantes o vírgenes las hembras, producen un aumento inmediato del volumen de la glándula, con dilatación bien aparente de sus vasos. Este efecto es menor y dura menos que el que es consecutivo a la inyección de extractos hipofisiarios. (Ver fig. 136 a 139).

Los extractos de ovario privado de cuerpo amarillo, sean macerados o cocimientos, producen un aumento inmediato del volumen glandular, luego decrece durante el período de hipotensión sanguínea general, pero vuelve luego a aumentar cuando la presión sanguínea se eleva y queda así durante bastante tiempo. (Fig. 137).

Los extractos de suprarrenales y también la adrenalina, tienen una acción vasoconstrictora, no muy intensa al parecer, produciendo en consecuencia una disminución del tamaño de la glándula.

Por ser escasos y dudosos los experimentos que hemos hecho, dejamos en suspenso lo referente a la acción de los extractos de tiroides, timo, epífisis, útero, placenta y feto.

*Investigaciones especiales para averiguar si hay secreción*

El pletismograma mamario refleja perfectamente las modificaciones circulatorias generales (excitación del vago, sangría rápida, asfixia) o locales (disminución de volumen por la adrenalina y cloruro bárico, aumento por el nitrito de amilo, etc.) Sin embargo, es menester considerar que un efecto secretorio puede agregarse en algunos casos y simular una vasodilatación o superponerse a ella.

A raíz de la inyección de los extractos de hipófisis hay una vasodilatación indudable y perfectamente visible en la glándula descubierta, que se aprecia también por la inspección de las venas eferentes, cuya dilatación es notoria.

Se aprecia una acumulación marcada de leche, siempre que no se corte el pezón, que contribuye a aumentar el volumen del órgano. Con pezón cortado la dilatación de la mama es menor.

Schafer ha sostenido que el extracto hipofisiario produce sencillamente una evacuación de la leche preformada y que no tiene acción excitosecretoria real. Su principal argumento consiste en el examen histológico comparado de las mamas de una gata inyectada con extracto de hipófisis; en un lado se cortó el pezón y la leche pudo vaciarse, en el otro no. El examen microscópico de la primera glándula muestra un vaciamiento considerable, que contrasta con el aspecto normal de la segunda glándula.

Hemos repetido este experimento en gatas, que se prestan especialmente, porque las glándulas están adosadas en la línea media, pudiéndose incluir un fragmento de ambas en un mismo bloque; pero previamente tallábamos un colgajo en U en la parte anterior de las mamas, dejando un pedículo posterior; reclinadas las glándulas hacia atrás, se comprimía transversalmente con una pinza un segmento de la parte libre del colgajo, que luego era fijado y examinado histológicamente A y B. Se cortaba luego el pezón de C (misma glándula A) y se inyectaba 1 $cm^3$ de cocimiento al 20 o|o de lóbulo posterior de hipófisis de buey. Por el pezón cortado salía una abundante cantidad de leche y ni una gota por el canal entero. Incluídas, cortadas y teñidas las glándulas, observamos imágenes iguales a las que describe Schafer, es decir, que la glándula de pezón cortado (C) muestra una vacuidad extraordinaria comparada con su estado primero (A), mientras que la de pezón intacto tiene el mismo aspecto (D) que antes de la inyección (B). Con esto confirmamos la aseveración de Schafer, de que el extracto produce constricción y evacuación glandular (C).

Pero no concordamos con su opinión de que hay sólo evacuación de la leche y cree-

mos que hay secreción. Puede ser que la semejanza de imagen histológica de la glándula de pezón intacto (D y B) después y antes de la inyección se deba a un fenómeno *postmortem* durante las manipulaciones histológicas.

La producción de leche queda demostrada a nuestro juicio: 1º, porque se ve un aumento marcado de volumen de todo el órgano desnudado, que toma un aspecto blanco especial; 2º, porque haciendo extractos de porciones macroscópicamente equivalentes de las 2 glándulas antes y después de la inyección, se ve que el cuadrante inyectado y de pezón intacto da extractos más lechosos que los otros 3; el mismo cuadrante pesa más que los demás. (datos muy variables y algo dudosos).

Como argumento accesorio agregaremos el mayor tenor en grasa del extracto acuoso, que coincide con el obtenido en vacas por ordeñe (ver pág. 200).

*Experimentos en vacas*

Los experimentos más completos y más numerosos fueron hechos en vacas, en el Instituto Municipal de Observación de vacas lecheras, cuyo director Dr. Candioti nos

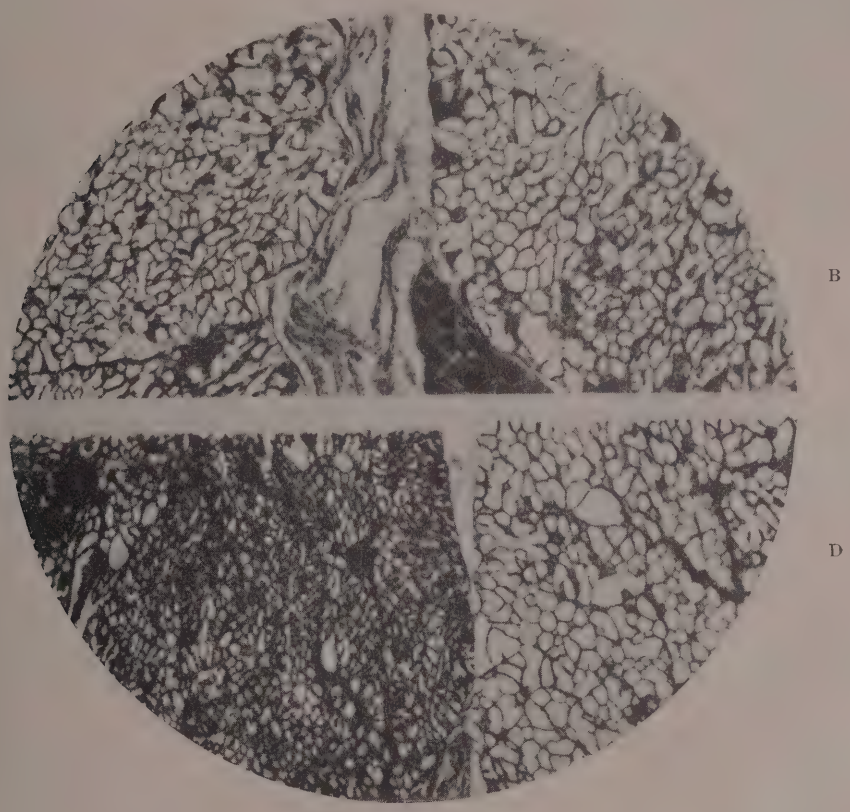



Fig. 134

A, antes de la inyección hipofisiaria, pezón cortado.
C, después » » » » » »
B, antes » » » » » ligado
D, después » » » » » »

permitió con toda gentileza realizar esta investigación, con abundante material y con la valiosa ayuda de ordeñadores y analizadores diestros. Las vacas se ordeñan dos veces diarias, antes de las 8 a. m. y antes de las 3 p. m., anotándose la cantidad de leche extraída, su densidad, su riqueza en manteca.

La elección de la vaca como animal de experimentación reune especiales ventajas: no se necesita anestesia por ser tamberas dóciles; por igual razón el ordeñe es fácil y el animal está acostumbrado, de manera que no intervienen factores psíquicos (temor, etc.); la inyección venosa es facilísima y poco sienten el pinchazo de la aguja; el ordeñe puede prolongarse hasta agotar completamente la mama, lo que se aprecia claramente; se conocen las cantidades diarias habituales de leche y su tenor en manteca, siendo fácil avaluar las cantidades y composiciones químicas de la leche obtenida des-

Fig. 135 — Perra de 14 kgrs. cloralosada; presión arterial, pletismograma de la mama, pezon cortado; inyección safena del principio activo de 0,20 grs. de hipófisis de buey en 1 c.³ de agua.

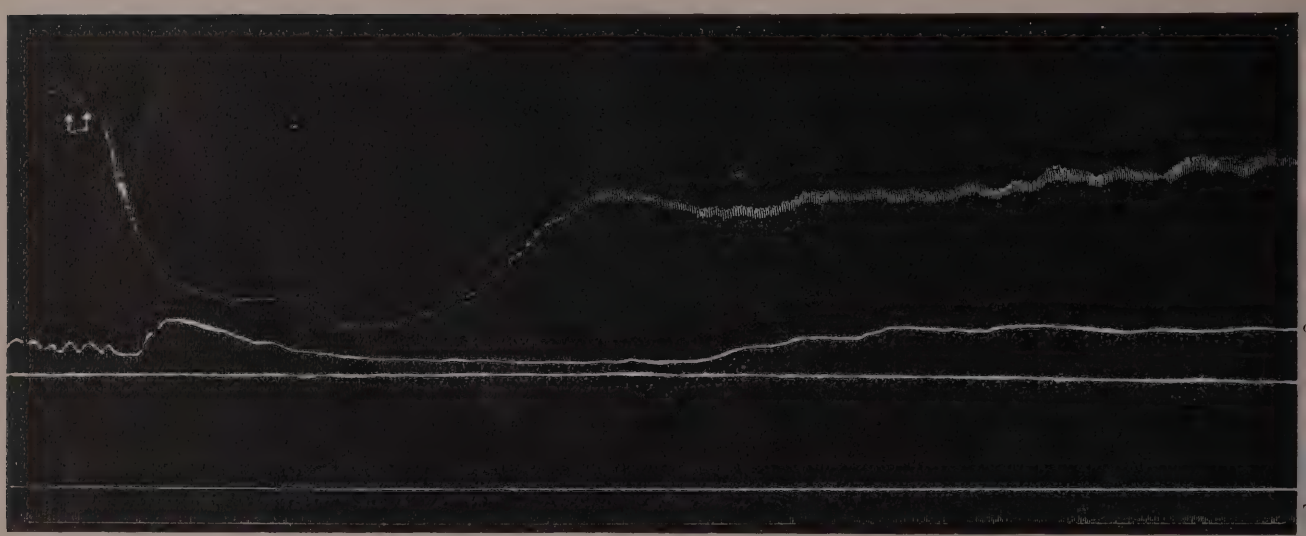


Fig. 136 — Perra 5 kgrs., cloralosada; presión arterial, pletismograma de mama. En ↑.... ↑ inyec. de 5 c.³ de cocimiento de ovario grávido al 25 %.

Fig. 137 — Perra 14 kgs. cloralosada; presión carotídea, pletismograma de mama. —En ↑ .. ↑ inyec. venosa de 10 c.³ de cocimiento de ovario grávido al 25 %.

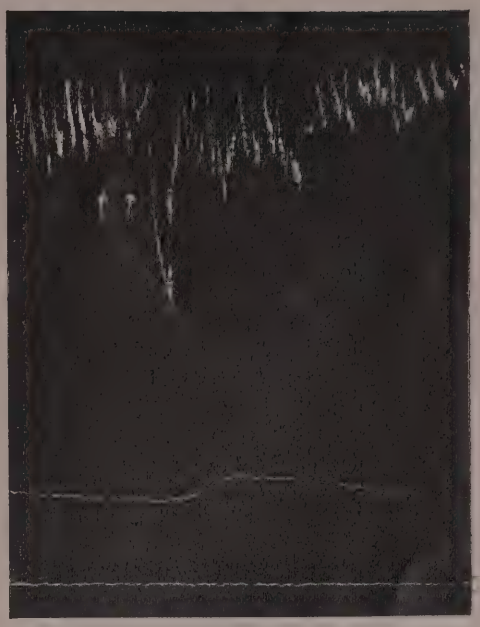



Fig. 138 — Perra 14 kgrs. cloralosada; presión carotídea, pletismograma mama, tiempo en segundos.—En ↑ .. ↑ inyección de 10 c.³ de cocimiento de cuerpo amarillo de vaca grávida, al 25 % (conservado 24 horas en heladera).

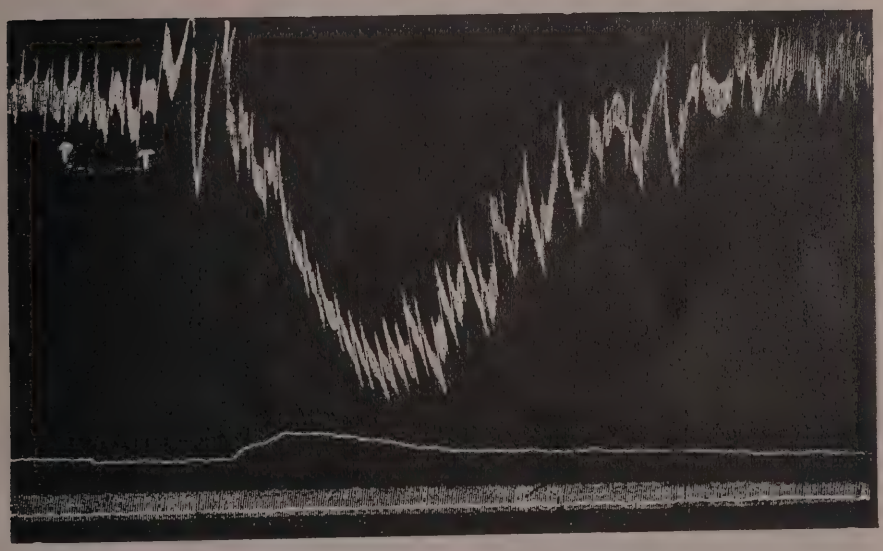



Fig. 139 — Perra 14 kgrs. cloralosada; presión carotídea, pletismograma de mama, tiempo en segundos. — En ↑ .. ↑ inyección de 5 c. c. de cocimiento de cuerpo amarillo de vaca grávida, al 20 %.

pués las inyecciones; los animales continúan en observación; por fin, los solutos inyectados eran preparados con hipófisis de animales de su misma especie (novillos).

Fuera de la acción de los extractos de hipófisis, que resultaron siempre activos, resultaron inactivos todos los extractos de órganos que hemos ensayado en la vaca con la técnica ya descripta.

Los macerados y cocimientos fueron hechos al 25 o|o, en solución fisiológica, con una hora de contacto los primeros, con 5 o 10 minutos de ebullición los segundos. Los órganos eran de vacas y novillos, traídos la misma mañana de la matanza.

Con timo, tiroides, suprarrenales, hígado, bazo, útero, placenta, parótida, mama, ganglio, feto, pulmón, testículo, cerebro, duodeno, páncreas, músculo, no obtuvimos resultados positivos. Con todos los órganos las experiencias han sido hechas por lo menos dos veces con macerados y dos con cocimiento. Con algunos órganos: timo, mama, ganglio, parótida, hemos realizado más de 10 experiencias, siempre infructuosas.

La epífisis resultó inactiva en dos experimentos (2 epífisis de vaca en 10 $cm^3$, 2 epífisis de carnero en 10 $cm^3$).

Sin embargo, el extracto de cuerpo amarillo producía una hiperhemia, no muy considerable, pero evidente.

Primeramente estudiamos la vía subcutánea haciendo inyecciones de cocimiento desalbuminado de lóbulo posterior al 20 o|o. Hicimos siete experimentos con resultados negativos francos en seis casos y muy dudoso en el séptimo (vaca 81). Transcribimos tres protocolos.

EXPERIMENTO I

*Vaca rosilla, mestiza Durham 8 años. Box de aislamiento n.º 81 (tuberculosa)*

| Febrero de 1913 | CANTIDAD EN LITROS | | DENSIDAD | | GRASA | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | a. m. | p. m. | a. m. | p. m. | a. m. | p. m. |
| 10 | 3.50 | 2.50 | 1.0362 | 1.0325 | 2.2 | 3.0 |
| 11 | 3.50 | 3.00 | 1.0349 | 1.0336 | 2.1 | 2.0 |
| 12 | 3.00 | 2.50 | 1.0317 | 1.0332 | 3.2 | 2.9 |
| 13 | 3.00 | 3.00 | 1.0333 | 1.0327 | 3.3 | 4.1 |
| 14 (1) | 2.50 | 3.00 | 1.0338 | 1.0306 | 3.1 | 3.8 |
| 15 | 3.00 | 3.00 | 1.0349 | 1.0311 | 2.8 | 2.9 |
| 16 | 3.00 | 2.50 | 1.0341 | 1.0331 | 3.0 | 3.1 |
| 17 | 2.75 | 2.50 | 1.0325 | 1.0347 | 3.0 | 3.0 |
| 18 | 3.00 | 2.50 | 1.0362 | 1.0333 | 2.2 | 3.1 |
| 19 | 2.00 | 2.50 | 1.0333 | 1.0333 | 2.4 | 2.9 |
| 20 | 2.50 | 2.50 | 1.0347 | 1.0328 | 2.2 | 2.8 |
| 21 | 1.50 | 3.00 | 1.0362 | 1.0327 | 1.6 | 3.4 |
| 22 | 2.50 | 2.50 | 1.0333 | 1.0325 | 2.8 | 2.7 |
| 23 | 2.00 | 2.50 | 1.0347 | 1.0328 | 3.0 | 2.9 |
| 24 | 2.50 | 2.00 | 1.0362 | 1.0325 | 2.9 | 3.1 |
| 25 | 2.50 | 2.75 | 1.0342 | 1.0333 | 2.7 | 2.9 |
| 26 | 3.00 | 2.50 | 1.0341 | 1.0328 | 3.0 | 2.8 |
| 27 (2) | 3.50 | | 1.0341 | | 3.1 | |

(1) 20 centímetros cúbicos a las 5 p. m.
(2) Salió del hospital dicho día.

EXPERIMENTO II

*Vaca negra, mestiza Durham 6 años. Box de aislamiento n.º 81 (tuberculosa)*

| Febrero de 1913 | CANTIDAD EN LITROS | | DENSIDAD | | GRASA | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | a. m. | p. m. | a. m. | p. m. | a. m. | p. m. |
| 10 | 2.50 | 3.00 | 1.0293 | 1.0288 | 2.7 | 2.9 |
| 11 | 2.50 | 2.50 | 1.0271 | 1.0287 | 3.2 | 3.2 |
| 12 | 3.00 | 2.50 | 1.0308 | 1.0231 | 3.1 | 3.0 |
| 13 | 2.00 | 3.00 | 1.0279 | 1.0281 | 3.4 | 3.1 |
| 14 (1) | 3.00 | 2.00 | 1.0275 | 1.0277 | 3.2 | 3.0 |
| 15 | 3.00 | 2.50 | 1.0295 | 1.0282 | 3.3 | 2.8 |
| 16 | 3.50 | 3.00 | 1.0306 | 1.0303 | 3.6 | 2.9 |
| 17 | 3.00 | 3.00 | 1.0291 | 1.0282 | 2.8 | 3.2 |
| 18 | 4.00 | 3.00 | 1 0301 | 1.0281 | 3.0 | 3.5 |
| 19 | 4.00 | 3.50 | 1.0277 | 1.0282 | 3.1 | 2.9 |
| 20 | 4.00 | 3.50 | 1.0298 | 1.0273 | 2.5 | 3.1 |
| 21 | 4.50 | 3.00 | 1.0338 | 1.0322 | 3.0 | 3.4 |
| 22 | 4.00 | 3.00 | 1.0301 | 1.0277 | 2.8 | 3.0 |
| 23 | 3.50 | 3.50 | 1.0277 | 1.0303 | 3.2 | 2.7 |
| 24 | 4.00 | 3.00 | 1.0283 | 1.0338 | 3.4 | 3.1 |
| 25 (2) | 3.00 | | 1.0383 | | 3.3 | |

(1) 20 centímetros cúbicos a las 5 p. m.
(2) Salió del hospital el 25 a la tarde.

EXPERIMENTO III

*Vaca colorada, mestiza Durham 8 años. Boz de aislamiento n.º 83 (tuberculosa)*

| Febrero de 1913 | CANTIDAD EN LITROS | | DENSIDAD | | GRASA | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | a. m. | p. m. | a. m. | p. m. | a. m. | p. m. |
| 10 | 2.00 | 1.50 | 1.0265 | 1.0283 | 2.5 | 3.0 |
| 11 | 1.50 | 2.00 | 1.0277 | 1.0271 | 5.0 | 4.1 |
| 12 | 1.50 | 2.00 | 1.0279 | 1.0265 | 4.0 | 3.8 |
| 13 | 1.50 | 1.50 | 1.0281 | 1.0263 | 4.4 | 3.6 |
| 14 (1) | 1.50 | 1.00 | 1.0271 | 1.0271 | 3.9 | 3.3 |
| 15 (2) | 1.00 | 1.00 | 1.0270 | 1.0275 | 4.2 | 3.6 |
| 16 | 1.00 | 1.75 | 1.0265 | 1.0283 | 3.9 | 2.7 |
| 17 | 1.75 | 1.00 | 1.0261 | 1.0277 | 3.8 | 3.4 |
| 18 | 1.00 | 1.50 | 1.0271 | 1.0271 | 3.7 | 3.2 |
| 19 | 1.50 | 1.00 | 1.0261 | 1.0278 | 4.7 | 3.9 |
| 20 | 1.50 | 1.00 | 1.0277 | 1.0275 | 3.9 | 3.7 |
| 21 | 1.50 | 1.00 | 1.0265 | 1.0269 | 3.8 | 3.4 |
| 22 | 1.00 | 1.00 | 1.0281 | 1.0270 | 2.6 | 3.6 |
| 23 | 1.00 | 1.00 | 1.0277 | 1.0281 | 2.7 | 2.9 |
| 24 | 1.00 | 1.00 | 1.0264 | 1.0269 | 4.0 | 3.7 |
| 25 | 1.50 | 1.00 | 1.0270 | 1.0283 | 3.9 | 3.2 |
| 26 | 1.00 | 1.50 | 1.0271 | 1.0271 | 4.2 | 3.7 |
| 27 | 1.00 | 1.00 | 1.0283 | 1.0270 | 3.8 | 2.9 |
| 28 | 1.00 | 1.00 | 1.0279 | 1.0277 | 3.7 | 2.6 |

(1) 15 centímetros cúbicos a las 3 y media p. m.
(2) 10 centímetros cúbicos a las 5 p. m.

En otra vaca, ordeñada hasta agotamiento completo, la inyección subcutánea de 20 centímetros cúbicos del mismo soluto no produjo ningún efecto.

En un último experimento se hizo una inyección subcutánea de 20 centímetros cúbicos, comenzando en seguida el ordeñe, hubo como se ve, aumento dudoso de la cantidad de leche y de su riqueza en manteca.

VACA 110

| Ordeñe | Cantidad litros | Densidad | Por ciento de manteca |
|---|---|---|---|
| Tarde | 3.000 | 1.0325 | 3.2 |
| Mañana | 3.500 | 1.0333 | 3 |
| Tarde | 2.500 | 1.0336 | 3.1 |
| Mañana | 2.500 | 1.0349 | 2.5 |
| Tarde | 3.500 | 1.0347 | 3.00 |
| Mañana | 3.750 | 1.0310 | 3.70 |
| Tarde | 3.000 | 1.0341 | 2.8 |

Como demuestran claramente estos experimentos, las inyecciones subcutáneas en vacas, por lo menos en esas cantidades, no poseen ningún efecto galactogogo.

Muy distintos fueron los resultados que obtuvimos con inyecciones endovenosas en vacas previamente ordeñadas. Estando agotada la mama, blanda, y no dando una gota de leche, bastaba hacer la inyección hipofisiaria activa, para que a los 20 a 30 segundos se ingurgitara la glándula y saliera la leche a chorros durante unos 5 o 10 minutos, al mismo tiempo que las venas se ponían más gruesas y salientes.

Los macerados al 10 o|o (2 exp$^{as}$.) y cocimientos al 10 o|o (3 exp$^{as}$.) del lóbulo anterior fueron completamente inactivos. Una sola vez obtuvimos 40 gramos de leche. También resultaron (6 exp$^{as}$.) desprovistos de acción de macerados y cocimientos de la parte posterior del lóbulo anterior que linda con la hendidura hipofisiaria, este resultado nos extrañó ya que ese tejido suministra un extracto que produce efectos cardiovasculares evidentes (1).

Los solutos de lóbulo posterior fueron todos activos, como lo demuestran, entre otros, los experimentos siguientes:

| | Soluto | Título por ciento | Dosis en centímetros cúbicos | Secreción a los | Cantidad de leche en centímetros cúbicos | Densidad | Por ciento de manteca | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Antes | Después |
| Experimento I.... | Cocimiento | 5 | 10 | 20$^{s}$ | 500 | 1.0347 | 3 | 6 |
| Experimento II... | Macerado | 5 | 10 | 18$^{s}$ | 1100 | 1.0365 | 2,5 | 8 |

Era interesante saber si esta acción era debida a la parte nerviosa o a la epitelial del lóbulo posterior. Con una navaja puede separarse esta última, aunque quedan siempre adherentes algunos fragmentos de parte nerviosa; esta última puede ser obtenida bien pura.

He demostrado que la parte epitelial es mucho más tóxica que la nerviosa, es la parte más tóxica de toda la glándula, pero la parte nerviosa tiene en cambio mucho mayor efecto cardiovascular.

Y bien, exploradas las propiedades galactogogas de los solutos de ambas partes, parece que la porción epitelial es más activa. Convendrá, sin embargo, estudiar nuevamente este punto.

(1) Houssay B. A., «Argentina Médica», 1911, N.º 52, p. 518 (9 fig.)

| Cantidad de leche antes de la inyección | Contenido en grasa por 100 g | Parte inyectada | Soluto | Cantidad de líquido inyectado | Título del líquido inyectado | Cantidad de leche en centímetros cúbicos | Contenido en grasa por ciento |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Experiencia I — | — | Epitelial | Cocimiento | 10 c.³ | 10 % | 3000 | 11 |
| — | — | Nerviosa | Cocimiento | 10 » | 10 » | 540 | 8 |
| Experiencia II — | — | Epitelial | Cocimiento | 10 » | 10 » | 1500 | 7.5 |
| — | — | Nerviosa | Cocimiento | 10 » | 10 » | 900 | 7.5 |
| Experiencia III 3000 | — | Epitelial | Cocimiento | 6 » | 10 » | 200 | — |
| 4400 | — | Nerviosa | Cocimiento | 6 » | 10 » | 210 | — |
| Experiencia IV 4100 | 5.7 | Epitelial | Macerado | 8 » | 10 » | 500 | 11.8 |
| 2000 | 6.2 | Epitelial | Macerado | 10 » | 10 » | 121 | 9.3 |
| 4000 | 8 | Nerviosa | Macerado | 8 » | 10 » | 400 | 13 |
| Experiencia V 2000 | 3.9 | Epitelial | Cocimiento | 10 » | 5 » | 450 | 24 |
| 2500 | 5 | Nerviosa | Cocimiento | 10 » | 5 » | 320 | 7.2 |
| Experiencia VI 3750 | 4.2 | Epitelial | Cocimiento | 10 » | 10 » | 385 | 9 |
| 3500 | 5.8 | Nerviosa | Cocimiento | 10 » | 10 » | 195 | 11 |
| Experiencia VII 2500 | 3.9 | Epitelial | Cocimiento | 8 » | 10 » | 240 | 4.4 |
| 4000 | 3.7 | Epitelial | Cocimiento | 8 » | 10 » | 400 | 6.2 |
| 4000 | 2.6 | Nerviosa | Cocimiento | 8 » | 10 » | 720 | 5.1 |
| 4000 | 5.7 | Nerviosa | Cocimiento | 8 » | 10 » | 1200 | 13.6 |

Estos experimentos comparativos son algo delicados. Es necesario, como lo hicimos para evitar errores, emplear un mismo ordeñador y agotar la glándula con la mayor velocidad, porque siendo la acción hipofisiaria intensa y fugaz, la cantidad de leche obtenida es tanto mayor cuanto más rápido es el ordeñe, tanto menor cuanto más lento.

Las reinyecciones con corto intervalo producen un efecto cada vez menor. Así:

| | | |
|---|---|---|
| Antes de la inyección..... | 3 ½ litros de leche | con 2,2 % de grasa |
| Después de la inyección de 10 c.³ de macerado al 7 % de lóbulo posterior. | 400 gramos de leche | con 5,5 » » |
| Después de 8 minutos nueva inyección de 10 c.³ del mismo soluto.... | 100 » » | con 5,9 » » |

La inyección venosa antes del ordeñe aumenta el rendimiento y la riqueza en manteca:

EXPERIMENTO I

| | Cantidad | Densidad | Grasa por ciento |
|---|---|---|---|
| Mañana..... | 3500 | 1.0333 | 1.8 |
| Tarde..... | 3000 | 1.0299 | 2.2 |
| Mañana..... | 3500 | 1.0333 | 2 |
| Tarde..... | 3000 | 1.0336 | 2.2 |
| Mañana (1)..... | 4500 | 1.0312 | 2.7 |
| Tarde..... | 3500 | 1.0333 | 2.2 |

EXPERIMENTO II (2)

| Junio de 1913 | | Cantidad | Densidad | Grasa por ciento |
|---|---|---|---|---|
| 7 | Mañana..... | 2500 | 1.0336 | 2.8 |
| | Tarde..... | 1000 | 1.0347 | 1.8 |
| 8 | Mañana..... | 3000 | 1.0362 | 3 |
| | Tarde..... | 1000 | 1.0325 | 3.5 |
| 9 | Mañana..... | 2500 | 1.0352 | 3 |
| | Tarde..... | 1500 | 1.0349 | 2 |
| 10 | Mañana..... | 3000 | 1.0349 | 3.4 |
| | Tarde..... | 1000 | 1.0329 | 4.1 |
| 11 | Mañana..... | 2000 | 1.0333 | 3 |
| | Tarde..... | 1000 | 1.0347 | 2.1 |

(1) Inyección venosa de 10 centímetros cúbicos de solución desalbuminado al 10 por ciento.
(2) Para abreviar suprimimos observaciones anteriores y posteriores a las del cuadro.

EXPERIMENTO II (continuación)

| Junio de 1913 | | Cantidad | Densidad | Grasa por ciento |
|---|---|---|---|---|
| 12 | Mañana | 2000 | 1.0355 | 2.4 |
| | Tarde | 1000 | 1.0333 | 2.4 |
| 13 | Mañana | 2500 | 1.034 | 3.5 |
| | Tarde (1) | 2000 | 1.0306 | 6.5 |
| 14 | Mañana | 2000 | 1.031 | 3.5 |
| | Tarde | 1000 | 1.0333 | 3 |
| 16 | Mañana | 2000 | 1.035 | 2.5 |
| | Tarde | 1500 | 1.0348 | 2.6 |
| 17 | Mañana | 2000 | 1.0342 | 2.6 |
| | Tarde | 2000 | 1.0338 | 3.1 |
| 18 | Mañana | 2000 | 1.0342 | 3.2 |
| | Tarde | 1000 | 1.034 | 4 |

Los extractos clorofórmicos, etéreos y en alcohol etílico, redisueltos o emulsionados con agua, resultaron inactivos.

Por el contrario, los extractos hechos con alcohol metílico y redisueltos en agua tienen una acción poderosa. Como se sabe, Ancel y Bouin han comprobado que el alcohol metílico disuelve al principio activo hipofisiario.

| | Antes de la inyección | | | | Después de la inyección | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | leche | manteca | redisuelto en | el extracto metílico | leche | manteca |
| 1.er experim. | 3.000 c.³ | 3.2 | 10 c.³ de agua | de 3 H de buey | 500 c.³ | 7.2 % |
| 2.o experim. | 3.500 c.³ | 3.4 | 10 c.³ de agua | de 4 H de buey | 700 c.³ | 8.1 % |

Convenía aclarar ahora qué substancia o substancias tenían esta acción galactogoga, si eran las mismas que causan los conocidos efectos cardiovasculares o leiomiocinéticos.

Probamos solutos desalbuminados preparados en la forma ya indicada, al 10 o|o, y que contienen el principio o principios activos en estado casi puro. Obtuvimos resultados positivos, pero debemos hacer notar que si bien las vacas de este experimento rendían ya antes muy poca leche, parece evidente, sin embargo, que las manipulaciones químicas debilitaron algo la actividad primitiva del soluto hipofisiario.

Vamos a indicar este experimento con detalle para que sirva de tipo de nuestro dispositivo y resultados.

PROTOCOLO DEL EXPERIMENTO

| Fecha | | Cantidad en centímetros cúbicos | Densidad | Por ciento de manteca |
|---|---|---|---|---|
| | | *Vaca 76* | | |
| 25 de marzo. | 3 p. m. | 3500 | 1.0313 | 3.4 |
| 26 de marzo. | 8 a. m. | 4500 | 1.0333 | 1.8 |
| | 3 p. m. | 3000 | 1.0299 | 2.2 |
| 27 de marzo. | 8 a. m. | 4000 | 1.033 | 2 |
| | 3 p. m. | 3000 | 1.0335 | 2.5 |

En seguida y sin detener el ordeñe, que ya no daba leche, se inyectaron 10 c³. (yugular). A los 30 segundos comenzó la secreción de leche, a chorros, y se obtuvieron 650 c³.

(1) Antes del ordeñe, inyección yugular de 10 c.³ de soluto desalbuminado al 10 por ciento.

| Fecha | | Cantidad en centímetros cúbicos | Densidad | Por ciento de manteca |
|---|---|---|---|---|
| | | *Vaca 110* | | |
| 25 de marzo. | 3 p. m. | 3000 | 1.0325 | 3.2 |
| 26 de marzo. | 8 a. m. | 3500 | 1.0333 | 3 |
| | 3 p. m. | 2500 | 1.0336 | 3.1 |
| 27 de marzo. | 8 a. m. | 2500 | 1.0349 | 2.5 |
| | 3 p. m. | 3500 | 1.0333 | 3.2 |

En seguida y sin detener el ordeñe, que ya no daba leche, inyectaron 10 $c^3$ (yugular. A los 30 segundos comenzó la secreción, a chorros, y se obtuvieron 800 $c^3$. Una reinyección venosa de 10 $c^3$, a los 11 minutos de la primera y estando concluído su efecto, dió 102 $c^3$.

| Fecha | | Cantidad en centímetros cúbicos | Densidad | Por ciento de manteca |
|---|---|---|---|---|
| | | *Vaca 111* | | |
| 25 de marzo. | 3 p. m. | 1000 | 1.0365 | 1.1 |
| 26 de marzo. | 8 a. m. | 1000 | 1.0368 | 1.3 |
| | 3 p. m. | 500 | 1.0369 | 1.4 |
| 27 de marzo. | 8 a. m. | 1000 | 1.0378 | 1 |
| | 3 p. m. | 1500 | 1.0335 | 1.8 |

En seguida y sin detener el ordeñe, que no daba leche, se inyectaron 10 $c^3$ (yugular). A los 30 segundos comenzó la secreción y se obtuvieron 302 $c^3$.

Estando las mamas agotadas y fláccidas, no dando ya más que una que otra gota de leche, no bien se hizo la inyección, el efecto fué mágico, la glándula se ingurgitó y y la leche salió a chorros copiosos, las venas se dilataron e hicieron aparentes. Al cabo de cinco a ocho minutos, el efecto cesó, pero una nueva inyección (vaca 110) reprodujo el efecto, aunque menos intenso.

El análisis químico de estas leches resultó interesante. Grasa por Gerber, acidez Dornic, lactosa por Fehling y cloruros volumétricamente.

| | Cl Na | Lactosa | Densidad | Por ciento de manteca | Acidez (Dornic) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *Vaca 111* | | | |
| Antes de la inyección | 1.5 | 35.5 | 1.0335 | 2.7 | 29 |
| Después de la inyección | 2.3 | 37.6 | 1.031 | 5 | 23 |
| | | *Vaca 76* | | | |
| Antes de la inyección | 2.2 | 32.8 | 1.0336 | 2.8 | 19 |
| Después de la inyección | 2.6 | 42.6 | 1.0226 | 11 | 17 |
| | | *Vaca 110* | | | |
| Antes de la inyección | 1.5 | 35.1 | 1.0333 | 3.2 | 25 |
| Después de la primera inyección | 1.8 | 38.7 | 1.0245 | 11 | 23 |
| A los 11 minutos de la reinyección | 2.3 | | 1.0251 | 7.2 | 17 |

Hemos investigado la acción de la Hipofisina de Lucius, Meister y Brüning, que es una solución al 1 o|oo de la suma de los principios activos hipofisiarios aislados por

Fühner. El producto resultó activo, pero menos que una solución glandular fresca del mismo título; esto no me extraña, ya que la acción vascular de esa hipofisina, tal como la entrega al comercio esa firma, está muy disminuída y alterada, como he podido comprobarlo en tres muestras diferentes.

| Leche antes de la inyección | Manteca | Hipofisina | | Manteca |
|---|---|---|---|---|
| 2500 c.³ | 4,5 % | después de 7 c.³ | 270 c.³ | 6,2 % |
| 3000 » | 4,7 » | » » 5 » | 400 » | 8,2 » |
| 3200 » | 3,4 » | » » 10 » | 380 » | 6,2 » |

He comprobado también que todos los extractos al alterarse pierden antes la acción cardiovascular que la galactogoga.

Hemos demostrado en un trabajo anterior que las hipófisis de los mamíferos, aves, reptiles, anfibios y peces (1) contienen substancias de acción cardiovascular. Era interesante averiguar si aquí también esta acción acompañaba a la galactogoga. En todas las experiencias realizadas resultó así:

| Antes de la inyección | | | Inyección en 10 c.³ de | | | Cantidad de leche obtenida | Densidad | Manteca % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cantidad de leche | Densidad | Manteca % | | | | | | |
| 3500 | — | 4,2 | ½ hipófisis | humana | | 950 | — | 8,6 |
| 4000 | 1.0345 | 2,1 | 2 » | de carnero | | 3500 | 1.0308 | 6 |
| 3500 | — | 3,5 | 1 » | » | » | 1100 | — | 5,6 |
| 2500 | — | 3,7 | 1 » | » | perro | 200 | — | 8,4 |
| 2500 | — | 2,9 | 1 » | » | » | 400 | — | 6,4 |
| 3500 | — | 3,2 | 1 » | » | gata | 400 | — | 5,6 |
| 2000 | — | — | 50 » | » | gallina | 2500 | — | 7,5 |
| 3000 | — | 2,6 | 22 » | » | » | 1400 | — | 5,8 |
| 2000 | — | 2,7 | 1 » | » | tortuga | 280 | — | 6,5 |
| 3000 | — | 3,8 | 6 » | » | sapo | 250 | — | 9,4 |
| 3500 | — | 2,8 | 10 » | » | » | 320 | — | 8,6 |
| 3000 | — | 4,2 | 12 » | » | rana | 310 | — | 7,5 |
| 4000 | — | 4 | 16 » | » | » | 440 | — | 7 |
| 2000 | — | — | 10 » | » | corvina | 3000 | — | 6,4 |
| 3500 | — | 3,2 | 12 » | » | » | 1200 | — | 7,2 |
| 3000 | — | 3,8 | 8 » | » | pejerrey | 600 | — | 6,2 |
| 2500 | 1.0297 | 4,3 | 7 » | » | raya | 200 | — | 1,0 |
| 3500 | — | 3,8 | 12 » | » | » | 320 | — | 8,2 |

Es importante hacer resaltar, y en esto confirmo enteramente a Herring, que la hipófisis de raya, a pesar de no tener acción cardiovascular, posee sin embargo una evidente acción galactogoga.

Bien comprobada por estos experimentos la extraordinaria sensibilidad de la mama para las más insignificantes cantidades de principios activos hipofisiarios, me propuse comprobar si, como afirma Cushing y Goetsch, dichas substancias activas son vertidas al líquido céfalorraquídeo. He visto, al compulsar más tarde la literatura que Mackenzie hizo una investigación análoga.

Ya con Giusti, en 1911, llegamos a la conclusión que las substancias del líquido céfalorraquídeo, cuya acción cardiovascular es semejante a la de los extractos hipofisiarios, no son idénticas a las de estos últimos, porque las del líquido céfalorraquídeo son precipitadas por el subacetato de plomo, mientras que las de la hipófisis resisten en su mayor parte a ese tratamiento. A conclusiones igualmente contradictorias con las de Cushing y Goetsch llegaron el mismo año Carlson y Martín.

Y bien, tampoco posee el líquido céfalorraquídeo ninguna acción galactogoga como pude comprobarlo 6 veces con dosis de 20 cm.³ Dada la extraordinaria sensibilidad de la mama para los principios activos de la hipófisis puede afirmarse nuevamente que el líquido céfalorraquídeo no los contiene.

Otra comprobación muy interesante he podido hacer con este método. Fühner ha asegurado que la betaimidazoletilamina tiene una acción fisiológica muy parecida a la de los extractos hipofisiarios, y por eso se ha llegado a pensar que sería químicamente pa-

(1) Houssay B. A., Giusti L., Lahille R., «Revista del Circulo Médico Argentino y Centro Estudiantes de Medicina», 1912, p. 257 an. in «Progrès Médical», 1912 y «Presse Médicale», 1912, p. 1011.

riente de las substancias activas de estos últimos. Pues bien, la Ergamine (Burrougs Wellcome Co.), fosfato de betaimidazoletilamina, resultó completamente incapaz de producir la más mínima secreción láctea y eso que empleamos por vía venosa 0 gr. 066, 0 gr. 01, 0 gr. 015; con esta última dosis hubo tos, dispnea asmatiforme, etc.

El efecto galactogogo hipofisiario es debido a acción directa sobre la glándula; así lo prueba su persistencia en glándulas de perras sólo conexionadas por sus vasos, en que observé la secreción después de una inyección hipofisiaria por la safena.

Hemos querido estudiar la influencia de la atropina sobre esta propiedad galactogoga de los extractos hipofisiarios, pues aquella substancia es el reactivo por excelencia de la función secretora que frena o anula completamente en la mayor parte de los casos, aunque algunas secreciones y entre ellas la láctea, escapan más o menos completamente a su acción.

Mackenzie ha comprobado ya que la atropina no impide la acción excitosecretora de los extractos hipofisiarios sobre la mama.

Con una técnica diferente y en vacas, animal que presenta ventajas manifiestas para esta experimentación, hemos verificado algunas pruebas que confirman sus investigaciones.

Todos los experimentos han sido realizados en el Instituto Municipal de Observación de vacas lecheras dirigido por el Dr. Candioti. Los animales eran observados después de alguna estabulación y eran mansos; los ordeñadores bien prácticos. Es necesario emplear siempre el mismo ordeñador y agotar la glándula a toda velocidad. Las inyecciones fueron yugulares y el soluto hipofisiario era preparado con lóbulos posteriores de hipófisis de novillos (al peso de estos lóbulos frescos se refiere el título por ciento) que eran hervidos en agua, eliminadas las albúminas en caliente por el sub-acetato de plomo, el plomo por ácido sulfúrico, enfriamiento, centrifugación, neutralización. Este líquido contiene la o las substancias activas con impurezas.

EXPERIMENTO 1.° (julio 1913, box 100)

Ordeñes de tarde únicamente (3 p. m.)

| Fecha | Cantidad | Densidad | Materia grasa |
|---|---|---|---|
| 8-7-1913 | 4000 | 1.0298 | 3.1 % |
| 9-7-1913 | 2500 | 1.0298 | 3.2 » |
| 10-7-1913 | 3000 | 1.0286 | 4 » |

En seguida después del ordeñe y previa comprobación del agotamiento de la mama, inyectamos 10 cm.$^3$ de la solución hipofisiaria al 10 o|o, obteniéndose:

| Fecha | Cantidad | Densidad | Materia grasa |
|---|---|---|---|
| | **400** | — | **8.3** % |
| 11-7-1913 | 3000 | 1.0302 | 3.6 » |

Enseguida después y previa comprobación del agotamiento de la mama, inyectamos 0 gr. 01 centigramos de sulfato n. de atropina, y 5 minutos después 10 c$^3$ de la solución hipofisiaria al 10 o|o, obteniéndose:

| Cantidad | Densidad | Materia grasa |
|---|---|---|
| **750** | **1.024** | **8.4** % |

EXPERIMENTO 2.° (julio 1913, box 103)

Ordeñes de tarde únicamente.

| Fecha | Cantidad | Densidad | Materia grasa |
|---|---|---|---|
| 8-7-1913 | 2000 | 1.0322 | 3 % |
| 9-7-1913 | 1000 | 1.0323 | 3 » |
| 10-7-1913 | 1000 | 1.0252 | 5.5 » |

En seguida después y previa comprobación del agotamiento de la mama, inyectamos 10 centímetros cúbicos de solución hipofisiaria al 10 o|o, y dió:

| Fecha | Cantidad | Densidad | Materia grasa |
|---|---|---|---|
| | **1050** | — | **17** % |
| 11-7-1913 | 5000 | 1.0312 | 6.6 » |

En seguida después, y previa comprobación del agotamiento de la mama, se inyecta 0 gr. 01 de sulfato n. de atropina, y 5 minutos después 10 c³ de la solución hipofisiaria al 10 o|o, y dió:

| Cantidad | Densidad | Materia grasa |
|---|---|---|
| **1300** | — | **10** % |

EXPERIMENTO 3.° (julio 1913, box 97)

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | mañana | tarde | mañana | tarde | mañana | tarde |
| 15-7-1913 | 8000 | 5000 | 1.0282 | 1.0272 | 2.9 % | 4.5 % |
| 16-7-1913 | 9000 | 5000 | 1.0271 | 1.0286 | 4.7 » | 6.3 » |

En seguida después, y previa comprobación del agotamiento de la mama, inyectamos 0 gr. 01 de sulfato n. de atropina, y 5 minutos después 10 c³ de soluto hipofisiario al 10 o|o, y dió:

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **400** | | — | | **9.5** % | |
| 17-7-1913 | 6000 | 5000 | 1.030 | 1.0275 | 3.6 % | 6.4 % |

En seguida después, y previa comprobación de que el ordeñe era completo, se inyectan 10 c³ de soluto hipofisiario al 10 o|o, y se obtienen:

| Cantidad | Densidad | Materia grasa |
|---|---|---|
| **470** | — | **8.7** % |

EXPERIMENTO 4.° (julio 1913, box 98)

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | mañana | tarde | mañana | tarde | mañana | tarde |
| 15-7-1913 | 7000 | 2000 | 1.0347 | 1.0322 | 4.4 % | 6.2 % |
| 16-7-1913 | 4500 | 3000 | 1.0334 | 1.0273 | 5.2 » | 3.8 » |

En seguida después, y previa comprobación de que el ordeñe era completo, inyectamos 10 c³ de la solución hipofisiaria al 10 o|o, y obtuvimos:

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **750** | | — | | **10** % | |
| 17-7-1913 | 4000 | 3000 | 1.032 | 1.029 | 5.4 % | 5.5 % |

En seguida después, y previa comprobación de que el ordeñe era completo, inyectamos 0 gr. 01 de sulfato n. de atropina, y a los 5 minutos después 10 c³ de soluto hipofisiario al 10 o|o y obtuvimos:

| Cantidad | Densidad | Materia grasa |
|---|---|---|
| **580** | — | **7.1** % |

EXPERIMENTO 5.º (overa colorada, 7 años)

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | mañana | tarde | mañana | tarde | mañana | tarde | |
| 10-12-1913 | 4000 | 3000 | 1.0355 | 1.033 | 1.3 % | 1.9 % | examen previo |
| 11-12-1913 | 4000 | 3000 | 1.0341 | 1.0341 | 1.4 » | 1.7 » | |
| 12-12-1913 | 5000 | 4500 | 1.0355 | 1.0354 | 2.2 » | 2.4 » | |
| 13-12-1913 | 4000 | 4500 | 1.0336 | 1.0343 | 1.4 » | 1.8 » | |

En seguida, y previa comprobación que el ordeñe era completo, 6 p. m., recibe por vía endovenosa 10 c³ de soluto hipofisiario al 20 o|o.

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **1200** | | **1.0294** | | **4.5** % | |
| 14-12-1913 | 4000 | 4000 | 1.0327 | 1.0324 | 2.4 % | 2.5 % |
| 15-12-1913 | 5000 | 4000 | 1.0356 | 1.0349 | 2.3 » | 2.1 » |
| 16-12-1913 | 5000 | 3500 | 1.0352 | 1.0336 | 2.4 » | 2.3 » |
| 17-12-1913 | 5000 | 3000 | 1.0332 | 1.033 | 1.9 » | 2.5 » |

En seguida, y previa comprobación de que el ordeñe era completo, 5 p. m., recibe por vía endovenosa 0,04 g. de sulfato n. de atropina y luego 10 c³ de soluto hipofisiario al 20 o|o; se obtiene el siguiente resultado:

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **1460** | | **1.0275** | | **5.4** % | |
| 18-12-1913 | 2000 | 2000 | 1.0333 | 1.034 | 2.8 % | 2.4 % |
| 19-12-1913 | 4000 | 3000 | 1.0366 | 1.0358 | 1.8 » | 1.6 » |
| 20-12-1913 | 4500 | 3000 | 1.0366 | 1.0352 | 1.3 » | 1.6 » |

En seguida, y previa comprobación de que el ordeñe era completo, 6.30 p. m., recibe por vía endovenosa, primero 0,05 g. de sulfato n. de atropina, y a los 5 minutos 10 c³ de soluto hipofisiario al 20 o|o, con el siguiente resultado:

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **850** | | **1.0249** | | **7.8** % | |
| 21-12-1913 | 4000 | 4000 | 1.0327 | 1.0324 | 2.4 % | 2.5 % |
| 22-12-1913 | 3000 | 1500 | 1.0333 | 1.0349 | 1.6 » | 2 » |
| 23-12-1913 | 3000 | 2500 | 1.0329 | 1.0333 | 2.2 » | 2.1 » |

El día 20-12-1913, a los 20 minutos después de la inyección del sulfato n. de atropina, la vaca se hinchó notablemente, haciéndose necesaria la punción de la panza. Se le practicó al mismo tiempo un enema con amoníaco. El animal curó bien, encontrándose el 24, en buenas condiciones.

EXPERIMENTO 6.º (vaca overa, castaña 4 años)

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | mañana | tarde | mañana | tarde | mañana | tarde | |
| 6-12-1913 | 3000 | 3000 | 1.0344 | 1.0344 | 3.5 % | 2.6 % | examen previo |
| 7-12-1913 | 3000 | 2000 | 1.0325 | 1.0341 | 3.6 » | 3.1 » | |
| 8-12-1913 | 2000 | 2000 | 1.0319 | 1.0325 | 3.8 » | 3.2 » | |
| 9-12-1913 | 2000 | 2500 | 1.0325 | 1.0332 | 3.5 » | 3.2 » | |

Recibe por vía endovenosa, a las 6 p. m., 10 c.c. de solución hipofisiaria, al 20 o|o. previo ordeñe; se obtiene 5 segundos después:

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **1200** | | **1.0207** | | **6.1** % | |
| 10-12-1913 | 2000 | 2000 | 1.0365 | 1.0325 | 1.5 % | 0.3 % |
| 11-12-1913 | 2000 | 2000 | 1.0352 | 1.0352 | 1.4 » | 0.7 » |
| 12-12-1913 | 2500 | 2000 | 1.0344 | 1.0349 | 1.5 » | 1.4 » |
| 13-12-1913 | 2500 | 2000 | 1.0343 | 1.0347 | 1.5 » | 1.4 » |

En la fecha, a las 6 p. m., recibe por vía endovenosa, 0 gr. 03 cgs. de sulfato n. de atropina y en seguida 10 c.s. de solución hipofisiaria al 20 o|o; por la misma vía, a los 5 segundos se obtiene:

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **980** | | **1.0284** | | **6.0** % | |
| 14-12-1913 | 2000 | 2000 | 1.0338 | 1.0323 | 2.3 % | 2.5 % |
| 15-12-1913 | 2000 | 2000 | 1.036 | 1.0355 | 1.1 » | 2.0 » |
| 16-12-1913 | 3000 | 2000 | 1.0347 | 1.0349 | 1.7 » | 1.3 » |
| 17-12-1913 | 3000 | 2000 | 1.0371 | 1.0349 | 1.8 » | 1.4 » |

Recibe 10 c.c. de soluto hipofisiario al 20 o|o; resultado a las 6 p. m. (endovenosa):

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **1170** | | **1.0286** | | **5.7** % | |
| 18-12-1913 | 1000 | 1000 | 1.0363 | 1.035 | 1.2 % | 1.6 % |
| 19-12-1913 | 3000 | 2000 | 1.0366 | 1.0352 | 1.7 » | 2.1 » |
| 20-12-1913 | 3000 | 2000 | 1.0353 | 1.0327 | 2.0 » | 3.6 » |

En la fecha, 6 p. m., recibe por vía endovenosa, 0 gr. 04 cgr. de sulfato n. de atropina, y a los 5 minutos, 10 c.c. de soluto hipofisiario al 20 o|o por la misma vía, con el siguiente resultado:

| Fecha | Cantidad | | Densidad | | Materia grasa | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **400** | | **1.0319** | | **4.4** % | |
| 21-12-1913 | 2000 | 2000 | 1.0338 | 1.0324 | 2.3 % | 2.5 % |
| 22-12-1913 | 2500 | 1500 | 1.0344 | 1.0352 | 2.7 » | 2.5 » |
| 23-12-1913 | 2000 | 1500 | 1.0345 | 1.0352 | 1.4 » | 1.2 » |

A esta vaca le aconteció lo mismo que a la de la 5ª experiencia, pues se hinchó con rapidez. La noche la pasaron ambas en un estado de excitación extrema, encontrándose actualmente bien.

En conclusión: La atropina, aun en las fuertes dosis de 0.04 gramos y 0.05 gramos, que produjeron intoxicaciones bien caracterizadas, no impidió la acción galactógoga de los solutos hipofisiarios.

Bien sabido es que la acción fisiológica de la adrenalina y del principio activo hipofisiario presenta muchas analogías y algunas diferencias (1)

He propuesto el empleo terapéutico en ciertos casos de la asociación adrenalino-hipofisiaria (2) que adiciona los efectos cardiovasculares intenso de la adrenalina y prolongado del principio activo hipofisiario. Esta asociación, que hasta hoy no ha merecido suficiente atención, representa una mezcla ideal contra el shock, colapso, etc., como isquemiante local, etc. Pero si los efectos vasculares de ambas substancias se suman, en

(1) Houssay B. A., *Acción comparada de la adrenalina y del principio activo del lóbulo posterior de la hipófisis sobre los órganos musculares lisos*, «Argentina Médica», Diciembre 2 de 1911, N.° 48, p. 443 (1.ª nota). — *Acción comparada de la adrenalina y del principio activo de los extractos hipofisiarios*, «Argentina Médica», Marzo 15 de 1913, N.° II, p. 201 (2.ª nota).

(2) Houssay B. A., Giusti L. y Accame E., *La asociación adrenalino-hipofisiaria y sus aplicaciones terapéuticas*, «Revista de la sociedad Médica Argentina», 1912, XX, 541. — Houssay B. A., *Ueber die Kombination von Adrenalin und Hypophysin und deren Klinische Verwendbarkeit*, «Wiener Klinische Wochenschrift», 1913, N.° 13.

cambio se contrarían sus efectos pupilares, su acción sobre la musculatura intestinal, etc.

La adrenalina no tiene acción galactógoga y he estudiado en 6 experiencias la acción comparada de los extractos hipofisiarios solos, o en igual dosis pero asociados a la adrenalina.

| Leche antes de la inyección | | | Cocimiento de hipófisis al 10 % | Leche después de la inyeccion | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| c.³ | Densidad | Manteca | | c.³ | Densidad | Manteca |
| 4000 | 1.0289 | 2.6 | 8 c.³ | 720 | 1.0238 | 5.6 |
| 2000 | 1.0297 | 4.6 | 8 » + ½ mgr. adrenalina | 500 | 1.0292 | 4.4 |
| 4000 | 1.0277 | 5.7 | 8 » | 1200 | 1.012 | 13.6 |
| 3000 | 1.030 | 4.2 | 8 » » » » | 950 | 1.023 | 8.6 |

También averiguamos la acción galactógoga hipofisiaria en la cabra y la oveja.

*Oveja.*—Experiencia primera: Una oveja ordeñada (80 c³ de leche con 5,6 por ciento de manteca) hasta agotamiento recibió una inyección venosa de 3 c³ de cocimiento de lóbulo posterior al 10 o|o, y a los 30 segundos hubo turgescencia glandular con dilatación venosa, y secreción láctea, recogiéndose en total 115 c³ con 10 o|o de manteca.

Experiencia segunda: Oveja Rambouillet, que había sido mamada toda la mañana. Ordeñada se extraen 36 c³ con 12,2 o|o de manteca. Inyección yugular 2 c³ de cocimiento desalbuminado al 20 o|o, dió leche a los 20" y se recogieron 20 c³ con 11,9 o|o de manteca.

Cabra.—Ordeñada hasta agotamiento, sacamos 280 c³ de leche con 4,5 o|o de manteca. Inyección venosa de 3 c³ de cocimiento al 10 por ciento de lóbulo posterior y a los 28 segundos se produjo la consabida turgescencia glandular e ingurgitación venosa, y ordeñando sin discontinuidad obtuvimos 390 c³ de leche con 7 o|o de manteca.

Los extractos hipofisiarios tienen acción sobre la glándula mamaria de mujer, inyectados por vía subcutánea o venosa; efecto que es poco duradero. Nos ocuparemos del punto con detalle más adelante.

## Acción de diversas substancias inorgánicas, orgánicas y vegetales sobre la secreción láctea

La influencia de diferentes substancias químicas sobre la secreción láctea ha sido tema de muchas investigaciones no siempre concordantes.

La pilocarpina produciría según Röhrig un aumento considerable de la cantidad de leche; según Feser, un pequeño aumento; según Fröhner, Cornevin (R. Soc. de Biologie" 1891, p. 628), Hammerbacher, Stumpf, Mackenzie (1) etc., no tendría ninguna influencia. A esa misma conclusión me conducen mis experimentos.

La atropina disminuye la secreción según Cushny (Text book of Pharmacology 1006). Según Hammerbacher (Pflugers Archiv. 1884, t. 33, p. 228) disminuye la cantidad de leche pero aumenta su concentración. Schäfer y Mackenzie con su técnica y nosotros en experimentos que no detallaremos aquí, no hemos comprobado ninguna acción.

Röhrig observó disminución por el cloral subcutáneo, aumento por la estricnina por vía venosa, aumento por la digitalina y cafeína, reducción por el bromuro de potasio.

Según Schäfer y Mackenzie, la pilocarpina, la eserina, la nicotina y la secretina no tienen acción en las gatas.

Nuestros experimentos fueron hechos en vacas con la misma técnica que empleamos para estudiar la acción galactógoga de los extractos de órganos y que nos dió tan buenos resultados con los diferentes solutos hipofisiarios.

Nos proponíamos averiguar la influencia galactógoga directa de algunas substancias cuando son inyectadas por vía venosa. Deseábamos sobre todo encontrar los grupos químicos activos.

Desgraciadamente todos los resultados obtenidos han sido negativos.

Es digna de llamar la atención la falta de actividad de substancias muy reputadas como galactógogas: tasi (2) y galega entre otras. Es interesante observar que la adrenalina y beta imidazoletilamina que tiene propiedades fisiológicas tan semejantes a las de los preparados hipofisiarios, resultaron completamente ineficaces.

ÁCIDOS INORGÁNICOS

| | | | |
|---|---|---|---|
| Acido clorhídrico | 0 gr. 25 en 10 c.³ de agua | (2 experiencias) | Resultado negativo |
| » sulfúrico | 0 gr. 20 » » | (2 » ) | |
| » nítrico | 0 gr. 25 » » | (2 » ) | |
| » fosfórico | 0 gr. 25 » » | (2 » ) | |

(1) Salvo Mackenzie y Cornevin cuyos trabajos he leído, menciono a los demás autores por referencias.

(2) En varios experimentos, por boca, con dosis variables y que llegaron a subir hasta el punto que dos veces tuvimos convulsiones, no conseguimos aumento ninguno de la secreción láctea habitual.

### SALES INORGÁNICAS

| | | |
|---|---|---|
| Cloruro sódico | 1-2-3 gr. en 10 c.³ de agua (3 experiencias) | Resultado negativo |
| » potásico | 1 gr. » » (1 » ) | |
| » de amonio | 1 gr. » » (1 » ) | |
| » de litio | 0 gr. 50 » » (2 » ) | |
| » de bario | 0 gr. 20 » » (2 » ) | |
| » de calcio | 0 gr. 50-1 » » (3 » ) | |
| » de manganeso | 0 gr. 25 » » (1 » ) | |
| Ioduro de potasio | 0 gr. 50, 1 gr., 2 gr. en 10 c.³ de agua (3 experiencias). | |
| Bromuro de potasio | 0 gr. 50, 1 gr. en 10 c.³ de agua (3 experiencias). | |
| Fluoruro de sodio | 0 gr. 50 en 10 c.³ de agua (2 experiencias) | |
| Sulfato de amonio | 1 gr. » » (2 » ) | |
| » de magnesio | 1-2 gr. » » (2 » ) | |
| » de aluminio potásico | 0 gr. 25 » » (2 » ) | |
| Arsenito de potasio | 0 gr. 002 » » (2 » ) | |
| Silicato de potasio | 0 gr. 10 » » (2 » ) | |
| Nitrato de bismuto | 0 gr. 10 » » (2 » ) | |
| Cromato de potasio | 0 gr. 25 » » (2 » ) | |

### BASES INORGÁNICAS

| | | |
|---|---|---|
| Amoniaco | 0 gr. 20 en 10 c.³ de agua (2 experiencias) | Resultado negativo |
| Hidrato sódico | 0 gr. 20 » » (1 » ) | |
| » potásico | 0 gr. 20 » » (1 » ) | |

### ÁCIDOS ORGÁNICOS

| | | |
|---|---|---|
| Acido fórmico | 0 gr. 25 a 0 gr. 50 en 10 c.³ de agua (5 experiencias). | Resultado negativo |
| » acético | 0 gr. 10 a 0 gr. 25 en 10 c.³ de agua (4 experiencias). | |
| » málico | 0 gr. 25 en 10 c.³ de agua (4 experiencias) | |
| » láctico | 0 gr. 25 » » (2 » ) | |
| » tártrico | 0 gr. 25 » » (2 » ) | |
| » butírico | 0 gr. 25 » » (2 » ) | |
| » cítrico | 0 gr. 25 » » (2 » ) | |
| » succínico (1) | 0 gr. 25 » » (2 » ) | |
| » fénico | 0 gr. 25 » » (2 » ) | |
| Resorcina | 0 gr. 50 » » (2 » ) | |
| Timol | 0 gr. 10, 0 gr. 15 en 10 c.³ de agua (3 experiencias). | |
| Naftol (alfa) | 0 gr. 25 en 10 c.³ de agua (1 experiencia) | |
| Naftol (beta) | 0 gr. 25 » » (1 » ) | |

### SALES Y ÁCIDOS ORGÁNICOS

| | | |
|---|---|---|
| Salicilato de sodio | 0 gr. 50 en 10 c.³ de agua (2 experiencias) | Resultado negativo |
| Benzoato » » | 0 gr. 50 » » (2 » ) | |
| Citrato » » | 0 gr. 50 » » (2 » ) | |
| Formiato » » | 1 gr. » » (4 » ) | |
| Glicerofosfato de sodio | 0 gr. 50 » » (1 » ) | |
| Jabón de sodio | 0 gr. 10 » » (2 » ) | |
| Acetato de zinc | 0 gr. 25 » » (2 » ) | |
| » » cobre | 0 gr. 25 » » (1 » ) | |
| » » plomo | 0 gr. 25 » » (2 » ) | |

### BASES ORGÁNICAS

| | | |
|---|---|---|
| Metilamina | 0 gr. 05 en 10 c.³ de agua (1 experiencia) | Resultado negativo |
| Dimetilamina | 0 gr. 05 » » (1 » ) | |
| Trimetilamina | 0 gr. 05 » » (1 » ) | |
| Dietilamina (clorhidrato de) | 0 gr. 05 » » (1 » ) | |
| Pentametilendiamina | 0 gr. 10 » » (1 » ) | |
| Tetrametilamonio | 0 gr. 10 » » (1 » ) | |
| Toluilendiamina | 0 gr. 10 » » (1 » ) | |
| Colina (de Merck) | 0 gr. 02, 0 gr. 04, 0 gr. 05 en 10 c.³ de agua (3 experiencias). | |
| Pilocarpina (nitrato de) | 0 gr. 10 en 10 c.³ de agua (2 experiencias) | |
| Cocaína (clorhidrato) | 0 gr. 02 » » (1 » ) | |
| Digitalina | 0 gr. 001, 0 gr. 002 en 10 c.³ de agua (2 experiencias). | |

### BASES XÁNTICAS

| | | |
|---|---|---|
| Xantina | 0 gr. 05 en 10 c.³ de agua (1 experiencia) | Resultado negativo |
| Hipoxantina | 0 gr. 05 » » (1 » ) | |
| Cafeina | 0 gr. 50 » » (2 » ) | |
| Teocina | 0 gr. 25 » » (1 » ) | |
| Diuretina | 1 gr. » » (3 » ) | |
| Guanidina (carbonato de) | 0 gr. 05 » » (1 » ) | |
| Alantoina | 0 gr. 05 » » (1 » ) | |
| Acido úrico | 0 gr. 05 » » (2 » ) | |

(1) Hubo convulsiones.

ÁCIDOS AMIDADOS

| | | | |
|---|---|---|---|
| Glicocola | 0 gr. 50 en 10 c.³ de agua | (2 experiencias) | Resultado negativo |
| Alanina | 1 gr. » » | (2 » ) | |
| Leucina | 0 gr. 25 » » | (2 » ) | |
| Asparagina | 1 gr. » » | (1 » ) | |
| Tirosina | 0 gr. 10 » » | (2 » ) | |
| Triptofan | 0 gr. 10 » » | (1 » ) | |

AZÚCARES

| | | | |
|---|---|---|---|
| Glucosa | 2 - 5 gr. en 10 c.³ de agua | (2 experiencias) | Resultado negativo |
| Levulosa | 1 gr. » » | (1 » ) | |
| Lactosa | 2 gr. » » | (2 » ) | |
| Maltosa | 2,5 gr. » » | (2 » ) | |
| Sacarosa | 2 gr. » » | (2 » ) | |

OTRAS SUBSTANCIAS

| | | | |
|---|---|---|---|
| Urea | 3 gr. 3 en 10 c.³ de agua | (2 experiencias) | Resultado negativo |
| Succinimida | 0 gr. 075 » » | (1 » ) | |
| Fosfato de Betaimidazoletilamina (1) | 0 gr. 006, 0 gr. 01, 0 gr. 015 en 10 c.³ de agua (3 experiencias). | | |
| Alcohol metílico | 5 gr. en 10 c.³ de agua | (1 experiencia) | |
| » etílico | 5 gr. » » | (2 » ) | |
| » amílico | 1 gr. 25 » » | (1 » ) | |
| » glicerina | 5 gr. » » | (2 » ) | |
| Agua cloroformada | 10 c.³ (1 experiencia) | | |
| Toluol (emulsión) | 2 gr. en 10 c.³ de agua | (1 experiencia) | |
| Acetona | 2 gr. » » | (1 » ) | |
| Eter | 2 gr. » » | (1 » ) | |
| Antipirina | 0 gr. 25 » » | (1 » ) | |
| Indigo (suspensión) | 0 gr. 05 » » | (1 » ) | |
| Quinolina (emulsión) | 0 gr. 25 » » | (1 » ) | |
| Anilina (emulsión) | 0 gr. 10 » » | (1 » ) | |
| Piridina (emulsión) | 0 gr. 05 » » | (1 » ) | |
| Adrenalina | 0 gr. 001, 0 gr. 0052, 0 gr. 0C3 en 10 c.³ de agua (4 experiencias). | | |

PRODUCTOS ANIMALES

| | | | |
|---|---|---|---|
| Leche de vaca | 20 c.³ (3 experiencias) | | Resultado negativo |
| Jugo gástrico de perro (1) | 10-20 c.³ (2 experiencias) | | |
| Orina | 20 c.³ (2 experiencias) | | |
| Bilis de perro | 5 » (1 » ) | | |
| Peptona Witte | 0 gr. 5, 1 gr., 1 gr. 50 en 10 c.³ de agua (4 experiencias). | | |

PRODUCTOS VEGETALES

| | | | |
|---|---|---|---|
| Tasi | 10 c.³ de macerado de fruto fresco al 10 y 25 % (5 experiencias) | | Resultado negativo |
| Cornezuelo de Centeno | 10 c.³ de cocimiento al 10 % | (1 experiencia) | |
| Ergotina Bonjean | 0 gr. 50 en 10 c.³ de agua | (1 experiencia) | |
| » Ivon | 1-2 gr. » » | (2 » ) | |
| Hidrastis (extr. fl.) | 2 c.³ » » | (2 » ) | |
| Hamamelis ( » » ) | 2 c.³ » » | (1 » ) | |
| Galega (extr. blando) | 1-2 gr. » » | (4 » ) | |

Todos estos experimentos resultaron negativos y sólo tres veces (con ácido fórmico, ácido málico, peptona) obtuvimos resultados positivos discordantes, que rectificamos cuidadosamente. Si pensamos que el número total de nuestros experimentos es superior a doscientos, resulta evidente la exactitud del método.

## Experimentos en la mujer

Quien haya observado experimentalmente la poderosa acción de los extractos hipofisiarios pensará inmediatamente en aplicarla industrial y terapéuticamente.

Las aplicaciones industriales no son prácticas por diversos motivos: la fugacidad de la acción, la vía venosa de administración, el costo de los preparados hipofisiarios, etc. Sólo podrá pensarse en ellas si algún día el análisis químico permite descubrir los radicales fisiológicamente activos y pueda luego preparárselos sintéticamente o fabricar sucedáneos sintéticos.

Sobre las aplicaciones terapéuticas de los extractos de órganos los resultados hasta hoy conocidos no son muy halagüeños, sin embargo el punto no está aún definitivamente estudiado.

(1) Ergamine.
(2) Pequeño estómago de Pawlow.

Mackenzie (1) tuvo ocasión de hacer un experimento en mujer. Era una mujer que en el décimo mes de su lactación tuvo un absceso de la mama; se pudo experimentar con el pecho sano. La mañana de su ingreso se obtuvieron 60 c. c. por succión con un aparato. Administróse subcutáneamente una dosis de extracto infundibular de Burroughs Wellcome. Una hora más tarde el seno fué agotado y se obtuvieron 100 $c^3$ de leche.

J. C. Scott (2) observó la acción galactógoga en 2 ocasiones. En el primer caso inyectó 1 $c^3$ infundibulina (2 0o|o de lóbulo posterior) como estíptico ginecológico. A la vez que el útero se retrajo, hubo a las doce horas ingurgitación de los senos que llegaron a doler, debiendo vendárselos, administrar copiosos purgantes salinos, dieta seca, calor, aceite alcanforado, aplicaciones de glicerina atropinizada, y con todo sólo retrocedió al octavo día y durante 4 meses persistió una secreción serosa. En otro caso de hemorragia también hubo efecto galactógogo positivo.

E. A. Schäfer (3) ha publicado un experimento realizado con extracto pituitario y otro con extracto de cuerpo amarillo. En el primer caso se aspiraron del seno antes de la inyección 9 $c^3$ de leche durante 5 minutos. Después de inyectar 1 1|2 $c^3$ de extracto pituitario obtuvo 32 $c^3$. En la misma mujer experimentó con extracto de cuerpo amarillo sin resultado bien claro.

Luisa Mac Ilroy (2) ha fracasado completamente en la aplicación terapéutica de la acción galactógoga hipofisiaria.

En un artículo anterior hemos relatado algunos experimentos hechos con mujeres, hoy podemos ofrecer un número mayor.

Sugestionados por la insignificancia de los efectos de la inyección subcutánea en la vaca, mientras que en el mismo animal la inyección venosa tenía acción poderosa, creíamos que lo mismo sucedería en la mujer.

Las inyecciones venosas resultaron activas, pero dada la sensibilidad del hombre a las soluciones hipofisiarias por esa vía, no conviene inyectar más de 0,5 $c^3$ de soluto al 20 o|o de lóbulo posterior, porque se producen mareos, palidez, pequeñez del pulso, taquicardia.

*Primera experiencia* (Iraeta): Inyección venosa (codo) de 0,3 $c^3$ de cocimiento desalbuminado de lóbulo posterior al 26 por ciento.

| | Ordeñe previo hasta agotamiento | |
|---|---|---|
| | Cent. cúbicos. | Manteca |
| Antes de la inyección..... | 24 | 3.3 % |
| Después de la inyección..... | 8 | 4.1 |

*Segunda experiencia* (hospital Alvear): Inyección venosa en el codo de 0,25 $c^3$ del mismo soluto.

Antes de la inyección: 6 $c^3$ de leche en diez minutos con 1,2 o|o de manteca.

Cinco minutos de ordeñe infructuoso, luego inyección.

Después de la inyección: 18 $c^3$ en cinco minutos con 6 o|o de manteca y ya no dió más, ni aún con una inyección de 0,5 $c^3$ (que produjo los síntomas ya citados, y eso que siendo reinyección han sido seguramente más atenuados que si hubiéramos inyectado esa dosis la primera vez).

Hubo turgescencia, apreciada objetivamente por nosotros y subjetivamente por la enferma, dilatación considerable de las venas. Fué tal la intensidad de la acción galactógoga que la otra mama, hasta entonces aparentemente indiferente, no bien se hizo la inyección venosa comenzó a gotear leche en abundancia. La turgescencia duró más tiempo que la secreción.

La vía subcutánea resultó activa, pero menos, con análogos signos locales y sin ningún síntoma en la experiencia primera y con deposiciones indoloras a los cinco minutos en la segunda experiencia (Hospital Alvear).

PRIMERA EXPERIENCIA

| Antes de inyectar | Centímetros cúbicos |
|---|---|
| En 10 minutos..... | 7 |
| » 5 minutos más..... | 7 |
| » 5 minutos más..... | 1.5 |

(1) Mackenzie, *Investigación experimental del mecanismo de la secreción de la leche, con especial referencia a la acción de los extractos animales*, «Quarterly Journal of Experimental Physiol.», 1911, VI, N.º 4.

(2) Scott J. C., *El efecto de la infundibulina sobre la secreción mamaria*, «The New York Med. Journ.», 1912, 1268.

(3) Schafer, *Sobre el efecto de los extractos de glándula pituitaria y de cuerpo amarillo sobre la glándula mamaria humana*, «Quarterly Journal of Experimental Physiology», 1913, VI, 17, 19.

(4) Ilroy Mac L., *Acción galactogoga hipofisiaria ha fracasado en aplicaciones terapéuticas*, «British Medical Journal», 1913, I, 396.

Con 1,6 o|o de manteca y 48 o|oo de lactosa.

Inyección subcutánea (abdómen) de dos centímetros cúbicos de la misma solución administrada por vía venosa.

En cinco minutos: 17,6 centímetros cúbicos con 2,3 por ciento de manteca y con 47,4 por mil de lactosa; luego no dió ya más, quedando la mama ingurgitada. La enferma era una tuberculosa y se había destetado su chico hacía cuatro días.

*Segunda experiencia* (Hospital Alvear).—Tuberculosa a quien se quitó el chico tres días antes:

| | Centímetros cúbicos | |
|---|---|---|
| A los 10 minutos, dió..... | 37 | |
| » » 15 » » ..... | 12 | 38 |
| » » 20 » » ..... | 24 | |
| » » 25 » » ..... | 18 | 41 |
| » » 30 » » ..... | 23 | |
| » » 35 » » ..... | 16 | 18 |
| » » 40 » » ..... | 2 | |
| Total..... | . 136 | |

Con 2,3 por ciento de manteca y 3,04 por ciento de lactosa.

Inyección subcutánea (abdómen) de 2 c³ de la misma solución, hacía ya más de cinco minutos que no salía leche.

En siete minutos dió 62 c³ y como tuvo que defecar, sólo pudo ordeñarse a los 17' y sólo sacamos 4 c³ más en total 36 c³ con 3,7 o'o de manteca y 2,6 o|o de lactosa.

En todas las enfermas se asoció el ordeñe a mano y la aspiración con sacaleche.

Observadas al microscopio las leches de mujer se observa que los gránulos grasosos son mucho más gruesos en la leche obtenida después de la inyección.

*Tercera experiencia* (Maternidad).—Dos horas después de amamantar se extraen 93 c³ en media hora de ordeñe. Inyección venosa de 2 c³ de solución hipofisiaria, se recogen gota a gota durante media hora 34 c³, y después de media hora más de reposo 68 c³.

*Cuarta experiencia* (Maternidad).—Puérpera de 3 días, media hora después de amamantar se obtienen en 50 minutos 40 c³ de leche. Se inyectan 2 c³ de solución hipofisiaria, se extraen 8 c³ en 25 minutos, en 30 minutos más otros 12 c³.

El Prof. Dr. Centeno y el Dr. Gaing han tenido la amabilidad de efectuar algunos experimentos. El doctor Centeno me ha informado verbalmente de sus resultados: la acción era muy fugaz y la cantidad de leche en las 24 horas no se modificaba.

El Dr. Gaing ha tenido la gentileza de detallarme algunos de sus experimentos. Hizo inyecciones subcutáneas de un soluto que en 1 c³ contenía el principio activo hipofisiario de 0,20 g. de lóbulo posterior de hipófisis de novillo.

La inyección no modificaba el rendimiento diario total como lo comprueban los dos experimentos siguientes; la leche era extraída manualmente:

| Experimento I | | Experimento II (ama) | |
|---|---|---|---|
| Marzo 14..... | 410 c.³ | Marzo 20..... | 1630 c.³ |
| » 15..... | 350 » | » 21..... | 1670 » |
| » 16..... | 420 » | » 22..... | 1600 » |
| » 17..... | 390 » | » 23..... | 1670 » |
| » 18..... | 420 » inyec. | » 24..... | 1630 » inyec. |
| » 19..... | 390 » | » 25..... | 1650 » |
| » 20..... | 360 » | » 26..... | 1610 » |
| » 21..... | 400 » | | |

El efecto inmediato a la inyección resultó también fugaz, inconstante y reducido, de tal manera que no parece que pueda recomendarse como un galactogogo práctico.

He aquí algunos de sus experimentos:

1º El chico mamó 40 gr. en 20 minutos, se extrajeron manualmente 6 cm³. Se inyecta 1 c³ de soluto hipofisiario y después de 3 minutos se sacan unas gotas de leche, a los 5 minutos unos 2 c³, se da el pecho al niño y en 20 minutos saca 5 c³.

2º Se exprimen 210 c³ con 19 o|oo de manteca y una vez agotadas las mamas se inyectan 2 c³ de soluto hipofisiario, se ordeña y en 10 minutos se sacan 41 c³ con 43 o|oo de manteca. Al día siguiente se repite el experimento, pero inyectando suero artificial, se extraen primero 210 c³ y ya agotada la mama se inyectan 2 c³ de suero, se ordeña y se sacan 3 c³.

3º El chico mamó 140 gr. a las 6 a. m. A las 9 a. m. mamó 50 gr. Antes del experimento mama de ambos pechos 30 gr. en 20 minutos, se experimen 2 c³. Hecha la

inyección no sale nada por expresión, a los 2 minutos se pone el niño al pecho y mama 20 gr. en 14 minutos.

4º Después de 2 horas de ayuno el niño mama del pecho izquierdo 100 $c^3$ en 13 minutos y del derecho 30 $c^3$ en 8 minutos, total 130 $c^3$ en 21 minutos; después se sacan manualmente 12 $c^3$ más hasta agotar. Se inyectan 3 $c^3$ de soluto hipofisiario, y a los 7 minutos se extraen 3 $c^3$, y en 8 minutos más 8, total 13 $c^3$. La manteca antes de la inyección 53 o|oo, después 43 o|oo.

Como se puede comprender fácilmente en vista de los experimentos, las aplicaciones prácticas de los extractos hipofisiarios, como galactogos, son muy limitadas. La vía venosa, mucho más activa, tiene, como vimos, sus serios inconvenientes (lipotimia).

De la acción del cuerpo amarillo como galactogogo y de su posible aplicación terapéutica no tengo experiencia personal. Sobre este punto puede consultarse la tesis de G. P. Goñalons (1914) que la ha estudiado.

*Resumen y conclusiones*

Hemos investigado la acción galactogoga de diferentes substancias inyectadas por vía venosa.

En gatas y ocasionalmente en perras se recogía la leche por una cánula, inscribiéndose eléctricamente las gotas. Resultaron activos los macerados y cocimientos de hipófisis, el principio activo que yo preparo y la hipofisina de Führer; también los macerados y cocimientos de cuerpo amarillo. Los macerados y cocimientos de epífisis, tiroides, timo, útero, suprarrenal de feto, resultaron inactivos. La adrenalina resultó inactiva.

Todos los preparados hipofisiarios aumentaron el tamaño de la glándula, tanto en las hembras en lactación como en las vírgenes. La vasodilatación es inmediata, independiente de las variaciones circulatorias y dura mucho más tiempo que el efecto secretor.

Los extractos de cuerpo amarillo producen aumento de volumen glandular, menor y menos duradero que el que producen los extractos hipofisiarios.

Los extractos de ovario privado de cuerpo amarillo, sean macerados o cocimientos, producen un aumento inmediato del volumen glandular, luego decrece durante el período de hipotensión sanguínea general, vuelve luego a aumentar cuando la presión sanguínea se eleva y persiste aumentado durante bastante tiempo.

Los extractos de suprarrenales y la adrenalina producen vasoconstricción y disminuyen el tamaño de la mama. No tienen acción galactogoga.

El aumento de volumen y de color hacen suponer que hay formación de leche. El examen histológico prueba que hay una acción excretora que expulsa a la leche.

En vacas resultaron inactivos todos los extractos de órganos, menos los de hipófisis (timo, tiroides, suprarrenales, hígado, bazo, placenta, parótida, mama, ganglio, feto, útero, pulmón, testículo, cerebro, duodeno, páncreas, músculos).

Los extractos o solutos hipofisiarios poseen una poderosa acción galactogoga en gatas, perras, cobayas, conejas, oyejas, cabras, vacas y mujer.

Es activo únicamente el lóbulo posterior hipofisiario, siéndolo sus dos partes: nerviosa y epitelial, al parecer más esta última.

El lóbulo anterior es inactivo en todas sus partes.

Todos los productos hipofisiarios resultaron activos: macerados, cocimientos, extracto metílico, hipofisina de Führer, etc.

Los extractos clorofórmico, etéreo, alcohólico, son inactivos.

El o las substancias activas resisten a la ebullición y no son precipitadas por el acetato de plomo; sin embargo, aquella resistencia es relativa.

Los extractos al alterarse pierden sus propiedades cardiovasculares antes que su acción galactogoga.

La vía venosa es eficaz en todas las especies. La vía subcutánea poco o nada activa en la vaca, lo es en la mujer.

Las reinyecciones de extracto activo producen efecto, pero disminuído, aunque la segunda dosis sea más fuerte que la primera.

No hay paralelismo absoluto entre la acción circulatoria general y el efecto secretorio. La secreción se acompaña de vasodilatación local, ésta más duradera que aquélla.

Las hipófisis de hombre, buey, carnero, perro, gato, gallina, tortuga, sapo, rana, curbina, pejerrey, raya, tienen todas acción galastogoga.

El líquido céfalorraquídeo y la $\beta$ imidazoletilamina no tienen acción.

La atropina no impide la acción hipofisiaria. La adrenalina la disminuye apenas.

El efecto galactógogo es debido a una acción directa sobre la glándula, así lo prueba su existencia en glándulas de perra sólo conexionadas por sus vasos, en que se observó la secreción después de una inyección hipofisiaria por la safena. En idéntico sentido habla la riqueza de la leche en grasa (6-8-10, hasta 17 y 24 o|o).

También se observa la excreción láctea por inyección arterial en órgano aislado superviviente.

Resultaron inactivas las demás substancias estudiadas: ácidos orgánicos e inorgánicos, sales orgánicas e inorgánicas, alcaloides, base xánticas, aminas, aminoácidos, azúcares, alcoholes, adrenalina y varios extractos animales (muchos considerados como galactogogos).

Las aplicaciones terapéuticas de los productos hipofisiarios como galactogogos parecen muy limitadas por ser muy fugaz su acción.

## Acción sobre la secreción salivar

Ya Oliver y Schafer y más tarde Dale (1) probaron que el extracto hipofisiario no produce secreción salivar.

Frankl Hochwart y Frohlich (2) han observado que la pituitrina no aumenta la excitabilidad de la cuerda del tímpano (glándula submaxilar). Confirmo sus determinaciones.

Las inyecciones venosas hipofisiarias no producen secreción de saliva ni en el perro (submaxilar) ni en el caballo (parótida).

Provocando la secreción submaxilar con pilocarpina, la inyección venosa hipofisiaria produce una franca disminución de la cantidad de saliva segregada, según he comprobado varias veces.

## Acción sobre la secrción gástrica (3)

El estudio de la influencia de los extractos de órganos sobre la secreción gástrica presenta un doble interés, fisiológico y clínico. Fisiológico porque puede servir para descubrir correlaciones humorales; aunque para afirmarlas sería necesario demostrar que las substancias activas de los extractos son realmente segregadas y llegan al estómago y lo influencian. Su existencia en un extracto no prueba que durante la vida sean vertidas en la sangre. Clínicamente, a más de lo anterior, por las aplicaciones terapéuticas posible.

Pocas determinaciones se han hecho en ese sentido. Edkins (4) demostró que los cocimientos de mucosa gástrica eran gastrosecretores y admitió la existencia de una secretina gástrica. Frouin (5) comprobó una acción análoga en el jugo gástrico. Eirenhardt (6) corroboró las determinaciones de Edkins. Las numerosas experiencias del Dr. F. S. Soler le han demostrado la influencia favorable de las inyecciones de jugo gástrico.

Con otros órganos, Emsmann (7) ha obtenido resultados variables, así los extractos de duodeno, yeyuno, hígado, en solución clorhídrica décimo normal, producían efectos éxcitosecretores, que no tenían en cambio los de bazo y riñón.

El doctor J. L. Soler ha observado que los extractos de bazo y de ganglios son excitantes.

En esta nota preliminar mencionaremos simplemente nuestras primeras investigaciones que convendrá ampliar y completar más tarde.

Empleamos el pequeño estómago de Pawlow, reactivo, preciso por excelencia, que da jugo puro y limpio y de caracteres constantes, y que traduce fácil y netamente la acción de cualquier influencia extraña.

Todas las experiencias de este trabajo han sido hechas con un perro Turco, operado por el doctor F. L. Soler y observado luego durante seis meses, y que suministraba diariamente un jugo muy constante en cantidad, calidad y ritmo horario de secreción.

El soluto hipofisiario empleado fué preparado por ebullición de lóbulos posteriores de hipófisis de novillo una parte, en agua destilada 5 partes, precipitación de albúminas por subacetato de plomo en caliente, eliminación del plomo por ácido sulfúrico, neutralización.

La primera serie de experiencias duró 60 días, la segunda fué hecha 4 meses después para comparar los resultados. En la segunda serie la secreción normal del estómago era algo mayor y la secreción duraba 7 horas, una más que en las primeras investigacio-

(1) Dale, *La acción de los extractos del cuerpo pituitario*, «Biochem. Journ.», 1909, iv, 427.
(2) Frankl Hochwart y Frohlich, *Acción de la hipófisis sobre el sistema nervioso simpático y autónomo*, «Arch. für experiment. Pathol. u Pharmak.», 1910, lxiii, 347.
(3) Houssay B. A., 2.º *Tomo de trabajos del Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina*, y «Semana Médica», N.º 46, 1913.
(4) Edkins, «Journ. of Physiolog.», 1906, liv.
(5) Frouin, «C. R. Soc. de Biologie», 28 Mayo 1905.
(6) Eirenhardt, «Internat Beiträge zur Path. und Therap. der Ernährungenstörungen», i, fsc. 3, 358.
(7) Emsmann, «Intern. Beiträge zur Path. und Therap. der Ernährungenstörungen», 1911, iii, fsc. i, 117.

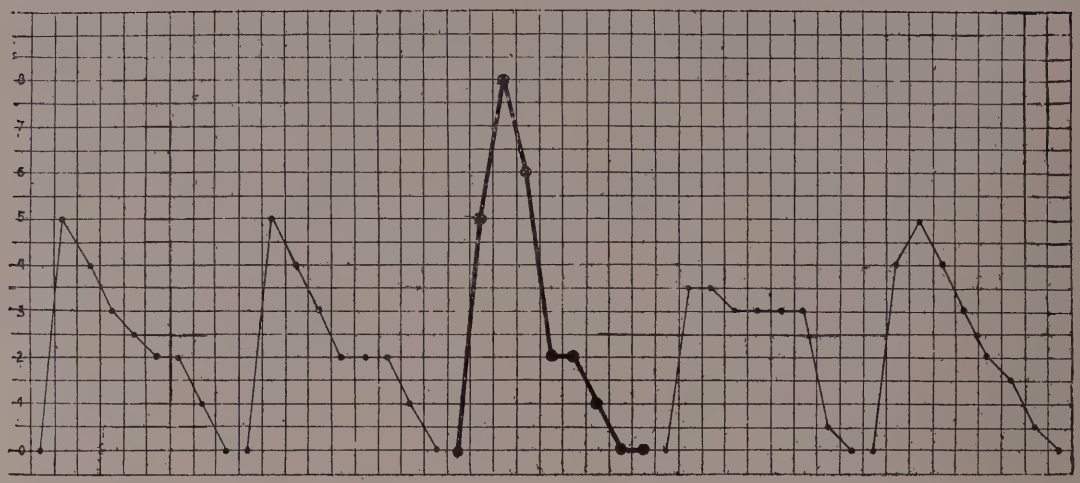


Fig. 140 — Curvas horarias de las cantidades de jugo gástrico durante 5 días. El tercer día (línea gruesa) inyección de 1 c.³ de soluto hipofisiario.

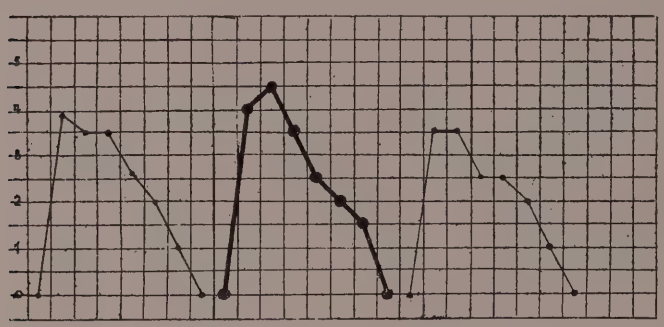


Fig. 141 — Curvas horarias de las cantidades de jugo gástrico durante 2 días El segundo día (línea gruesa) inyección de 1 c.³ de soluto hipofisiario.

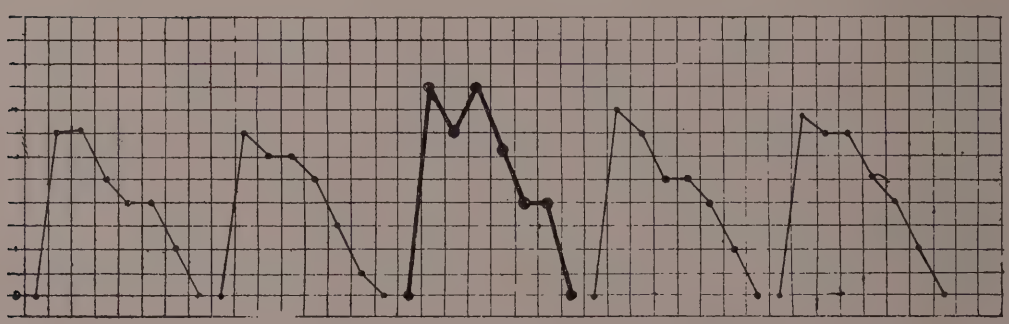


Fig. 142 — Curvas horarias de las cantidades de jugo gástrico durante 5 días. El tercer día (línea gruesa) inyección de $^1/_2$ c.³ de soluto hipofisiario.

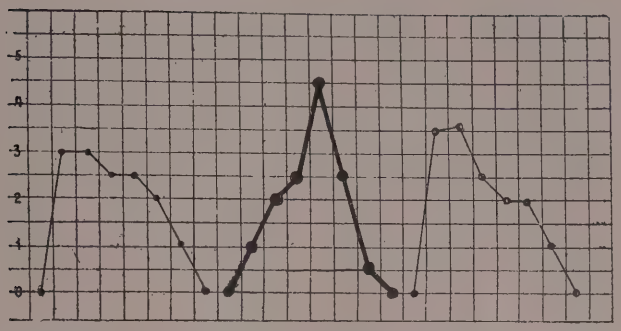


Fig. 143 — Curvas horarias de las cantidades de jugo gástrico durante 3 días. El segundo día (linea gruesa) inyección de $^1/_4$ c.$^3$ de soluto hipofisiario.

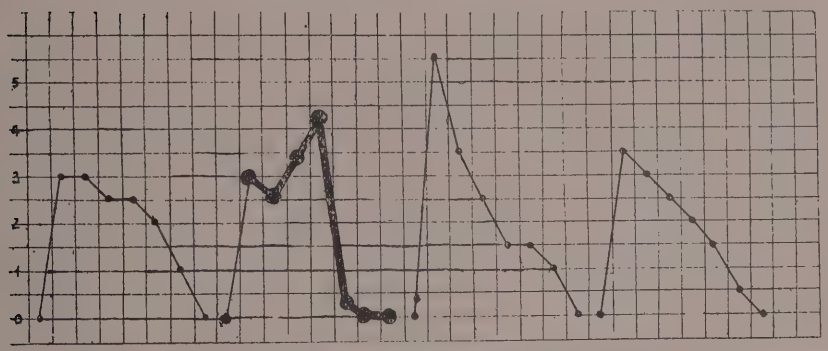


Fig. 144 — Curvas horarias de las cantidades de jugo gástrico durante 4 días. El segundo día (linea gruesa) inyección de $^1/_2$ c.$^3$ de soluto hipofisiario.

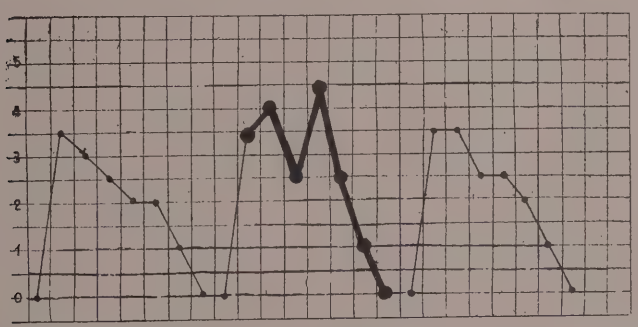


Fig. 145 — Curvas horarias de las cantidades de jugo gástrico durante 3 días. El segundo día (línea gruesa) inyección de 1 c.$^3$ de soluto hipofisiario.

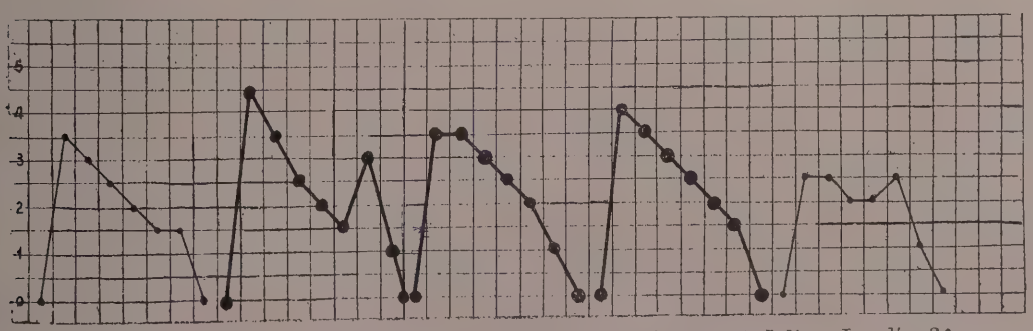


Fig. 146 — Curvas horarias de las cantidades de jugo gástrico durante 5 días. Los días 2.º, 3.º y 4.º inyecciones respectivamente de 1, 1 y 2 c.$^3$ de soluto hipofisiario.

| EXPERIENCIAS | Cantidades de jugo por horas | | | | | | | TOTAL | Acido clor. por mil | Acido clor. segregado | Poder digestivo | Concentración del jugo | Unidades digestivas | Peso del perro |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | | | | | | |
| Experiencia del gráfico 3 | 5 | **4** | 3 | 2 1/2 | 2 | 2 | 1 | 19 1/2 | 5.20 | 0,098 | 1.56 | 2,43 | **47,40** | 20.300 |
| | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 19 | 4,62 | 0,087 | 1,46 | 2,13 | 40,47 | 20.500 |
| inyección de 1 c.³ | **5** | **8** | **6** | **2** | **2** | **1** | **0** | **24** | **5,49** | **0,131** | **1,65** | **2,72** | **65,28** | 20.500 |
| | 3 1/3 | 3 1/2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1/2 | 19 1/2 | 5.10 | 0,099 | 1,62 | 2,62 | 51,17 | 20.500 |
| | **4** | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 1/2 | 1/2 | 20 | 4,92 | 0,098 | 1,55 | 2,40 | 48. | 20.400 |
| | 5 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 19 | 4,86 | 0,092 | 1,58 | 2,49 | 47,42 | 20.500 |
| Experiencia del gráfico 4 | 3.8 | 3 1/2 | 3 1/2 | 2.6 | 2 | 1 | 0 | 16,4 | 3,55 | 0,059 | 2,25 | 5,06 | 82,98 | 20.500 |
| | **4** | **4 1/2** | **3 1/2** | **2 1/2** | **2** | **1 1/2** | **0** | **18** | **3,82** | **0,068** | **1,3** | **1,69** | **30,42** | 21.000 |
| inyección de 1 c.³ | 3 1/2 | 3 1/2 | 2 1/2 | 2 1/2 | 2 | 1 | 0 | 15 | 4,67 | 0,070 | 2, | 4, | 60, | 21.000 |
| Experiencia del gráfico 5 | 3 1/2 | 3,6 | 2 1/2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 14.6 | 3,97 | 0,057 | 1,8 | 3,24 | 44,06 | 21.000 |
| | 3 1/2 | 3 | 3 | 2 1/2 | 1 1/2 | 1/2 | 0 | 14 | 3,86 | 0,054 | 2, | 4, | 56, | 21.500 |
| | **4 1/2** | **3 1/2** | **4 1/2** | **3 3** | **2** | **2** | **0** | **19 7** | **3,31** | **0,065** | **1,4** | **1,96** | **38,61** | 21.500 |
| inyección de 1/2 c.³ | 4 | 3 1/2 | 2 1/2 | 2 1/2 | 2 | 1 | 0 | 15 1/2 | 3,72 | 0,057 | 2. | 4, | 62, | 21.000 |
| | 3.8 | 3 1/2 | 3 1/2 | 2,6 | 2 | 1 | 0 | 16,4 | 3,65 | 0,059 | 2,25 | 5,06 | 82,98 | 20.500 |
| Experiencia del gráfico 6 | 3 | 3 | 2 1/2 | 2 1/2 | 2 | 1 | 0 | 14 | 3.81 | 0,053 | 2,3 | 5.29 | 74,06 | 21.500 |
| | **1** | **2** | **2 1/2** | **4 1/2** | **2 1/2** | **1/2** | **0** | **13** | **3,85** | **0,050** | **2,5** | **6,25** | **81,25** | 21.500 |
| inyección de 1/4 c.³ | 3 1/2 | 3 6 | 2 1/2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 14,6 | 3,97 | 0,057 | 1,8 | 3,24 | 44.06 | 21.000 |
| Experiencia del gráfico 7 | 3 | 3 | 2 1/2 | 2 1/2 | 2 | 1 | 0 | 14 | 4,02 | 0,056 | — | — | — | 21.500 |
| | 3 | **2 1/2** | **3 1/2** | **4 1/2** | **1/4** | **0** | **0** | **13 1/2** | **3,90** | **0,052** | — | — | — | 21.500 |
| inyección de 1/2 c.³ | 5 1/2 | 3 1/2 | 2 1/2 | 1 1/2 | 1 1/2 | 1 | 0 | 15 1/2 | 3,82 | 0,059 | — | — | — | 21.500 |
| | 3 1/2 | 3 | 3 1/2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 14 | — | — | — | — | — | 21.500 |
| Experiencia del gráfico 8 | 3 1/2 | 3 | 2 1/2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 14 | 4,54 | 0,063 | 2,2 | 4,84 | 67,76 | 20.500 |
| | **3 1/2** | **4** | **2 1/2** | **4 1/2** | **2 1/2** | **1** | **0** | **18** | **4,34** | **0,078** | **1,73** | **2,55** | **47,25** | 20.500 |
| inyección de 1 c.³ | 3 1/2 | 3 1/2 | 2 1/2 | 2 1/2 | 2 | 1 | 0 | 15 | 4,30 | 0,064 | 2,08 | 4,32 | 64,89 | 20.500 |
| Experiencia del gráfico 9 | 3 1/2 | 3 | 2 1/2 | 2 | 1 1/2 | 1 1/2 | 0 | 14 | 3,79 | 0,053 | 2,3 | 5.29 | 74,06 | 20.500 |
| | **4 1/2** | **3 1/2** | **2 2/2** | **2** | **2 1/2** | **3** | **1** | **18** | **4,01** | **0,072** | **1,8** | **3,24** | **55.08** | 20.500 |
| | **3 1/2** | **3 1/2** | **3** | **2 1/2** | **2** | **1** | **0** | **15 1/2** | **3,88** | **0,060** | **2,5** | **6,25** | **96,87** | 21.000 |
| | **4** | **3 1/2** | **3** | **2 1/2** | **2** | **1 1/2** | **0** | **16 1/2** | **4,08** | **0,067** | **2,5** | **6.25** | **103,12** | 21.000 |
| inyecciones de 1-1-2 c.³ | 2 1/2 | 2 1/2 | 2 | 2 | 2 1/2 | 1 | 0 | 12 1/2 | 4.01 | 0,050 | 2.04 | 4,16 | 52, | 21.000 |
| | 3 | 3 2 | 3 1/3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 14,7 | 4,12 | 0,060 | 2.25 | 5,06 | 74,35 | 21.000 |
| | 32 | 3 | 3 | 2 1/2 | 1 1/2 | 1 | 0 | 13,2 | 3,90 | 0,056 | 2,17 | 4,70 | 65,92 | 21.000 |
| | 3 | 3 1/2 | 2 1/2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 14 | 4.18 | 0,058 | 2,17 | 4,70 | 65,92 | 21.000 |

Ëstán marcados con números gruesos los datos consecutivos a la inyección.

nes. Pesaba el perro Turco 21 kgrs. 500, ingería 500 gs. de carne cruda, como comida de experiencia, y ni el peso ni el apetito sufrieron variaciones importantes.

Se medían cada hora las cantidades de jugo segregado, y luego, reunido y filtrado el de cada día, era guardado congelado en tubo tapado. Procedimos luego a dosar simultáneamente en un mismo día la acidez total (soda décimonormal, fenoftaleína como indicador) y el poder proteolítico (por el método de Mett) de todos los jugos.

Comprobamos, en primer lugar, que la inyección subcutánea de 1 $c^3$ de solución fisiológica no modificaba la secreción normal.

La inyección subcutánea, en ayunas, de 1 $c^3$ de soluto hipofisiario, produjo en 4 experiencias una pequeña secreción: 1,6-2-2,2-2,5 $c^3$, cada vez en 6 horas de observación.

En algunas experiencias inyectamos la solución hipofisiaria antes de dar la carne, pero como el animal rehusó 2 veces la comida, decidimos inyectar después de ésta, y los resultados comprobados fueron iguales. En las experiencias siguientes, todas las inyecciones fueron después de comer.

Inyectando 1 $c^3$, inmediatamente después de la comida, obtuvimos un aumento considerable de la cantidad de jugo (figuras 140 y 141).

En la experiencia primera, el agotamiento fué rápido, pero la cantidad total alcanzó a 24 $c^3$, mientras que en condiciones normales se recogían sólo 19 $c^3$.

Con 0,5 $c^3$ obtuvimos análogos resultados (gráfico 142), pero con un repunte a la tercera hora, que vimos también con dosis diferentes en otras experiencias (fig. 144, 145 y 146). Con 0,25 $c^3$ obtuvimos una vez aumento de la cantidad de jugo, y en una ocasión (fig. 143) una curva muy irregular.

En dos experiencias vomitó el animal después de la inyección; en la primera se obtuvieron 5 $c^3$ a la hora, en la segunda 3 1|2 $c^3$ a la hora; pero en ambas cesó luego toda secreción.

En otra serie de experiencias inyectamos después de la primera hora de secreción normal, y se produjo también un estímulo evidente y aumentó la cantidad de jugo. La curva horaria, en los casos de las figuras 144 y 145, presentó un descenso en la segunda y tercera hora, respectivamente, con ascenso fuerte ulterior y luego rápido descenso.

En una última experiencia (fig. 146) inyectamos durante tres días seguidos 1-1 y 2 $c^3$ en seguida después de la comida, las tres veces hubo aumento, algo menor en la segunda y tercera que en la primera. De esta experiencia única no pueden sacarse aun conclusiones. Al día siguiente de la tercera inyección, la cantidad de jugo obtenido fué inferior a la normal.

Estudiadas las variaciones cuantitativas de la secreción, veamos ahora sus modificaciones cualitativas.

La acidez total por mil, calculada en ácido clorhídrico, permaneció igual o se modificó en uno u otro sentido; variaciones pequeñas idénticas a las que se notaban diariamente en el animal antes de inyectarlo. La cantidad total de ácido segregado fué siempre mayor después de las inyecciones.

El poder digestivo fué más a menudo menor, otras veces igual, rara vez mayor.

Las unidades digestivas variaron en forma irregular, pero más a menudo resultaron disminuídas. Este punto exige nuevas investigaciones, pero hay desde ya una evidente discordancia entre el aumento constante de la cantidad total de ácido y las variaciones simultáneas irregulares del número de unidades digestivas.

No sabemos aún si el aumento de jugo obedece a simples modificaciones circulatorias, o es secundario al aumento de la motricidad o resulta de un estímulo directo secretor.

No he estudiado la influencia de la inervación gástrica sobre la acción secretora estimulante del principio activo hipofisiario.

Sugiere Schafer (1) ante nuestros resultados, que el aumento de jugo gástrico es debido quizás a contracciones de la *muscularis mucosae*.

Pal (2) observó inhibición de la secreción gástrica (con hiperacidez).

Roger, Coombs y Rahe (3) mencionan que el extracto alcalino de hipófisis inhibe la actividad gástrica. No hemos podido consultar el trabajo en detalle, pero haremos observar que los álcalis destruyen las substancias activas del extracto de hipófisis que tienen acción ocitócica, presora, etc.

## Acción sobre la secreción pancreática

Pemberton y Sweet (4) han demostrado que los extractos suprarrenales y pituitarios inhiben la actividad de la secreción pancreática. No resulta este efecto de la constricción

(1) Schafer E. A., «The endocrine organs», 1916, Longmans Green ed., p. 87.

(2) Pal J., *Acción del extracto infundibular sobre las secreciones*, «Deutsch. Med. Woch.», 1916, xlvi, 1030-1033 in «Physiol. Abstracts», Abril 1918, iii, 53.

(3) Rogers J., Coombs H. C. y Rahe J. M., «American Journ. of Physiol.», 1918, xlv, N.º 2, 98; el trabajo que citan es de Rogers, Rahe, Fawcett and Hackett, «Amer. Journ. of Physiol.», 1916, xxxix, 345.

(4) Pemberton R. y Sweet J. E., *Inhibición de la actividad pancreática por los extractos de los cuerpos suprarrenales y pituitarios*, «Archives of internal. Medicine.», Chicago, Julio 1908.

de los vasos glandulares, como afirma Edmunds (1), pues es independiente de la presión sanguínea; el efecto persiste cuando la presión arterial se ha normalizado ya. Esta inhibición se produce aunque el páncreas sea estimulado por ácido clorhídrico puesto en el duodeno. Dale (2) no observó secreción pancreática después de la inyección de extracto pituitario. Ott y Scott (3) comprobaron vasodilatación pancreática a raíz de la inyección de pituitrina, iodotirina, pineal, extracto de timo; mientras que hubo constricción por influencia de la adrenalina, tiroides, secretina, páncreas, mama, paratiroides y cuerpo amarillo. La acción inhibitoria sería directa sobre la célula pancreática. Rogers, Rahe, Fawcett y Hackett (4) verificaron poca o ninguna disminución con extracto alcalino.

Hemos observado disminución de la cantidad de jugo en 1 perro con fístula permanente y en 4 con fístula temporaria. En 1 de éstos se había provocado la secreción por inyección de secretina. El primero estaba en digestión y daba mucho jugo.

## Acción sobre la secreción del líquido céfalorraquídeo

Ha sido estudiada en perros y gatos por L. H. Weed y H. Cushing (5) con el siguiente método: perforación del cráneo en la línea media e introducción vertical de un trocar y cánula hasta el tercer ventrículo, al través del cerebro. Los extractos hipofisiarios comerciales y especialmente los extractos secos de lóbulo posterior produjeron, en inyección venosa, un aumento de la cantidad de gotas de líquido céfalorraquídeo que salía por el extremo de la cánula. El número de gotas se inscribía, así como la respiración y la presión arterial. El aumento parece ser independiente de la influencia respiratoria y de los cambios hemodinámicos. Los autores citados suponen que hay una coroidorrea por estímulo de la secreción de los plexos coroídeos. Pero, según Dixon y Halliburton (6) el extracto pituitario no tiene acción directa sobre la actividad secretoria de la glándula coroídea. La comprobación contradictoria de Weed y Cushing es explicada porque no han evitado la asfixia debida a la broncoconstricción y entonces la asfixia produjo una excitación intensa de la secreción del líquido céfalorraquídeo.

## Acción sobre la secreción urinaria

Pocos puntos han dado lugar a resultados tan contradictorios como el estudio de la acción de los extractos hipofisiarios sobre la diuresis. Estas discordancias se explican por las condiciones diferentes de experimentación en que se han colocado los autores. Han empleado extractos muy distintos y la actividad de éstos varía con el método de preparación. Ciertos animales tienen una especial sensibilidad para reaccionar de una manera determinada (oliguria en conejos y cobayos). La vía de administración tiene una importancia decisiva.

### *Trabajos publicados*

Las primeras comprobaciones del efecto diurético son antiguas; había sido ya demostrado por Marinesco (7), Mairet y Bosch (8) y luego por Cyon (9), Staté (10), por ingestión en animales o en el hombre. Pero es recién después de las publicaciones de Schafer y Magnus (11) y de Schafer y Herring (12) que el punto mereció alguna atención.

(1) Edmunds, *La inhibición del páncreas,* «Proceed. of the Amer. Soc. of Pharmacol. and Exp. Therapeut.», 1909; «Journal of Pharmacol. and Exper. Therapeut.», 1909, I, 571.

(2) Dale, *La acción de los extractos del cuerpo pituitario,* «Biochem. Journ.», 1909, IV, 427.

(3) Ott y Scott, *Nota sobre los efectos de las secreciones internas sobre el volumen del páncreas,* «Proc. Soc. Exper. Biol.», XI 3, 93 in «Centr. f. Physiol.», 1914, XXIX, N.° 5, 221.

(4) Rogers, Rahe, Fawcett y Hackett,, *Extractos de órganos, efectos de las inyecciones subcutáneas, sobre la secreción pancreática,* «Americ. Journ. of Physiol.», 1916, XL, 12 cit. in «Physiol. Abstracts», 1, N.° 2, 138.

(5) Weed L. H. y Cushing H, *Estudio sobre el líquido cerebro-espinal. VIII, Efecto del extracto pituitario sobre su secreción (coroidorrea),* «The Americ. Journ. of Physiol.», 1915, XXXVI, N.° 2, 77.

(6) Dixon W. E. y Halliburton W. D., *Liquido cerebro espinal, (IV. Circulación),* «Journ. Physiol.» 1916. L, 198-216 in Physiol. Abstracts», Mayo 1916, N.° 2, 49.

(7) Marinesco, *Tres casos de acromegalia tratados por las tabletas de cuerpo pituitario,* «Société méd. des hôpitaux», Noviembre 1895.

(8) Mairet y Bosc, *Investigacionee sobre los efectos de la glándula pituitaria aplicada a los animales, al hombre sano y a los epilépticos,* «Arch. de Physiol. normale et pathologique», 1896, 603-613.

(9) Cyon E. de, *Glándulas vasculares como órganos reguladores de protección del sistema nervioso central,* Berlin 1910, Springer ed.

(10) State, *Forma dolorosa de la acromegalia,* Tesis de Paris 1900

(11) Schafer y Magnus, *Acción de los extractos del cuerpo pituitario sobre los riñones,* «Proceedings of the Physiol. Society» y «Journ. of Physiol.», 1901, XXVII, 9.

(12) Schafer y Herring, *Acción de los extractos hipofisiarios sobre los riñones,* «Physiol. Transaction of the Proceed. of the Royal Society of London», 3 Mayo 1906, serie B., CXCIX.

Las investigaciones de Schafer y sus discípulos señalan un paso más importante. Schafer y Magnus observaron que la inyección de extracto hipofisiario producía vasodilatación renal después de un corto período de latencia. La vasodilatación del riñón coincidía con la vasoconstricción del intestino, bazo y extremidades del animal. Junto con el aumento del volumen del riñón, por dilatación de sus vasos, se produce una diuresis muy prolongada, que dura algo menos que el aumento de volumen renal. Con el extracto de cápsulas suprarrenales había vasoconstricción y disminución del volumen renal, que coincidían con el paro de la secreción urinaria. Inyectaron 2,5 $c^3$ de decocto al 2 o|o de glándula total, en las venas de un perro de 10 kilogramos, y que producía cada 5 minutos un poco menos de 2 $c^3$ de orina. La cantidad de orina creció considerablemente y se obtuvieron hasta 14 $c^3$ en cinco minutos. La elevación de la presión arterial fué mínima y duró solamente algunos minutos, mientras que la secreción urinaria alcanzó su máximum al cabo de 15 minutos, y estaba aún duplicada a los 30 minutos del comienzo de la experiencia. Las reinyecciones siguientes tuvieron efecto, pero muy atenuado. Schafer y Magnus agregan que el principio diurético está contenido en el lóbulo posterior y que sólo los extractos acuosos tienen actividad sobre el riñón.

Schafer y Herring (1) comprobaron que las inyecciones venosas de extracto salino de la parte infundibular del cuerpo pituitario producen una dilatación de los vasos renales, acompañada de aumento de la cantidad de orina; el extracto tiene un efecto diurético. Con la primera inyección, estos resultados coinciden con la elevación de la presión arterial y la contracción de las arterias en general. Con inyecciones consecutivas (si la primera dosis no fué muy pequeña) se produce diuresis, a la que no acompaña ya un aumento sino un descenso de la presión. Esto prueba que la diuresis es independiente de los efectos vasculares y lleva a suponer que ella es debida a una substancia particular de los extractos. Esta conjetura es confirmada por el tratamiento del extracto con jugo gástrico o con agua oxigenada. Estos agentes tienden a abolir el efecto hipertensor de la primera inyección, pero dejan intacto el efecto diurético. Los agentes reductores y el jugo pancreático no alteran ningún componente activo de los extractos. Tanto la substancia presora como la diurética no son destruídas por la ebullición, dializan, y son insolubles en alcohol y éter. Ocasionalmente, en especial con fuertes dosis de extracto, el efecto diurético falla. Esto parece ser debido a que los vasos renales participan a la vasoconstricción general producida por el extracto. Lo más a menudo tal constricción de los vasos renales es temporaria y es seguida por una dilatación ulterior con aumento de orina. Las inyecciones hipodérmicas producen efectos semejantes a los de la inyección intravenosa, pero mucho menos marcados y que sobrevienen gradualmente y después de un largo intervalo. La vía gástrica produce menos efectos, probablemente porque la absorción por la mucosa gástrica no es suficientemente rápida para producir los síntomas usuales. Las inyecciones intravenosas de extracto del lóbulo anterior no producen diuresis; ese extracto no demuestra tener actividad fisiológica.

En conclusión, el extracto de la parte infundibular de la glándula produce una secreción interna que pasa a la sangre y que obrando indirectamente sobre el sistema vascular general y directamente sobre los vasos y el epitelio renal, promueve y regula la secreción de la orina; en otras palabras, dicha secreción interna es excitante de las funciones renales.

Herring (2) ha comprobado más tarde que los extractos de la hipófisis de todos los vertebrados producen la dilatación renal y la diuresis, excepto los extractos de la hipófisis de los peces cartilaginosos, que resultan inactivos. Recientemente ha comprobado que los extractos de parte glandular e intermedia no dilatan el riñón ni producen diuresis; el extracto de parte nerviosa es el único que posee esa propiedad.

Añadiendo diariamente una pequeña cantidad de hipófisis al alimento de ratas blancas, observó Schafer que eliminaban una gran cantidad de orina, pero únicamente cuando se daba parte intermedia o lóbulo posterior. Análogos efectos produce el ingerto de la glándula a un individuo de su misma especie (rata, gato, mono, conejo), pero el aumento de orina dura poco tiempo, porque el órgano implantado se reabsorbe pronto.

En un nuevo trabajo, Schafer (3) explica que las inyecciones venosas producen disminución de orina en gran número de experimentos, aunque esté la presión alta y el riñón engrosado por vasodilatación (condiciones en que, según la teoría mecánica de la secreción renal, debiera producirse diuresis), admitiendo que el extracto de hipófisis tiene 2 acciones antagonistas sobre el riñón. La explicación más plausible es que la glándula no contiene sólo una substancia éxcitodiurética, sino también otra substancia que impide la actividad

(1) Schafer y Herring, *Acción de los extractos de hipófisis sobre los riñones*, «Physiogical Transaction of the Proceed. of the Royal Society of London»; serie B, 3 Mayo 1906, cxcix.

(2) Herring, *Contribución a la fisiología comparada del cuerpo pituitario*, «Quarterly Journal of Physiology». 1908. I, N.° 3, 261 — Ibid. *Ulteriores observaciones sobre la anatomía y fisiología comparadas del cuerpo pituitario*, «Quarterly Journ. of Exper. Physiol.», 15 Febrero 1913, VI. 73-108.— Ibid. *El origen del material activo del lóbulo posterior del cuerpo pituitario*, «Quarterly Journ. of Exper. Physiol.», 1914, VIII, 245.

(3) Schafer, *La función de la hipófisis*, Berna 1911.

celular renal, y en tal grado poderosa, que puede detener la secreción, aunque se produzcan las condiciones circulatorias más favorables. Estas 2 substancias no son las mismas que influencian los vasos del riñón, pues aquéllas y éstas pueden obrar de manera antagónica. Si comunmente suele haber vasodilatación renal, puede también haber constricción del órgano con disminución de la cantidad de orina; esto suele comprobarse en seguida después de la inyección. También puede ocurrir que la disminución de orina persiste después que el riñón ha vuelto a su volumen normal o se ha dilatado. La hipófisis contendría así substancias antagónicas capaces de regular la secreción urinaria.

Malcolm (1) no observó ninguna modificación de la diuresis en perros que ingerían parte glandular o nerviosa. Thompson y Johnston (2) observaron primero aumento y luego vuelta a la cifra normal.

Houghton y Merrill (3) obtuvieron un claro efecto diurético haciendo ingerir extracto pituitario a dos hombres, y resultados irregulares en perros. Experimentalmente estudiaron la acción sobre riñones aislados (técnica de Sollmann) y observaron que las cantidades de líquido recogido del úreter y de la vena renal eran menores cuando se añadía extracto pituitario al líquido de perfusión que cuando se usaba la solución salina sola. La acción diurética que se observa experimentalmente en animales dependería más bien del aumento de la presión sanguínea que de un efecto específico sobre las célula srenales.

Halliburton, Candler y Sikes (4) confirmaron la existencia de la acción diurética en gatos.

Etienne y Parisot, Renon y Delille, Parisot, Delille (5), han observado efectos diuréticos en animales (conejos, inyección venosa o peritoneal de extracto total o de lóbulo posterior; según Delille, el extracto de lóbulo anterior es inactivo). Estos efectos diuréticos, según Parisot, serían persistentes, en casos de tratamiento prolongado, y en el hombre por vía bucal y subcutánea, aunque se agotan si no se aumenta la dosis (Delille). Llega un momento en que no pueden mantenerse aunque se sigan elevando las dosis.

Ott (6) hizo 20 experimentos, casi todos en gatos, algunos en conejos. Los animales eran anestesiados con paraldehida y se registraba el volumen renal y la cantidad de orina. Obtuvo un marcado aumento del volumen renal y de la cantidad de orina obtenida. La diuresis continúa un tiempo considerable después que ha pasado el corto ascenso inicial de la presión arterial.

Franchini (7), con inyecciones venosas a dosis fuertes en conejos repetidas durante 3 días, ha constatado aumento de la cantidad de orina. (Para la variación de sus constituyentes, véase "Acción sobre Metabolismo"). Se produjo una infiltración calcárea del riñón, comprobable por reacciones microquímicas; a ella se debe que en las radiografías aparecen los riñones como sombras obscuras.

Dunan (8) observó que las inyecciones subcutáneas en conejos, de los extractos de hipófisis, disminuyen fuertemente la cantidad de orina mientras dura la glucosuria. Hay disminución de N total, no del N ureico. La orina es muy tóxica después de la inyección, determinando la toxicidad antes y después. No dice Dunan si era esto la consecuencia de su concentración o si había real aumento del coeficiente urotóxico.

Claude y Baudouin (9) han obtenido efectos diuréticos con inyecciones de extractos total y de su precipitado alcohólico, en el hombre y en animales.

Dialti (10) y Mochi (11) han observado una mayor diuresis en conejos en inanición inyectados subcutáneamente con extracto de hipófisis, que en conejos en inanición y no inyectados.

Pentimalli y Quercia (12) han estudiado la acción de la Adrenalina, Paraganglina e Hipofisina sobre el riñón de conejo superviviente separado del animal (método de Sollmann), y hallaron que tienen una fuerte acción vasoconstrictora renal. Ninguna de las tres

(1) Malcolm J., *Influencia de la substancia de la glándula pituitaria sobre el metabolismo*, «Journ. of Physiol.», 1903, xxx, Nos. 3-4, 270-280.

(2) Thompson y Johnston, *Sobre los efectos del tratamiento pituitario*, «Journ. of Physiol.», 1905. 906, xxxiii, N.º 3, 189-197.

(3) Hougton y Merrill, *La acción diurética de la adrenalina y del principio activo de la glándula pituitaria*, «Journ. of Amer. Med. Assoc.», Noviembre 28, 1908.

(4) Halliburton, Candler y Sikes, *El cuerpo pituitario humano*, «Quarterly Journal of Exper. Physiol.», 1909, ii, N.º 3, 229.

(5) Delille, *La hipófisis y la medicación hipofisiaria*, Tesis de Paris 1909.

(6) Ott, *Secreciones internas desde un punto de vista fisiológico y patológico*, 1910, Vogel Bookseller ed. Easton Pa. — Ott y Scott, *Acción de los extractos de órganos glandulares sobre la secreción de orina*, «Americ. Medic.», 1910, xv, 79.

(7) Franchini G., *La función de la hipófisis y los efectos de la inyección de su extracto en los animales*, «Berliner Klinische Wochenschr.», 1910, Nos. 14-15-16, 613-670 y 719; «Pathologica», iii.

(8) Dunan, *Del rol de la hipófisis en la nutrición*, «Presse Médicale», 10 Abril 1911, Tesis de Paris, 1914.

(9) Claude H. y Baudoin A., *Efectos de algunos extractos hipofisiarios*, «Acad. des Sciences», 1911, Diciembre 26, 1513.

(10) Dialti, *Patología y Cirugía de la hipófisis*, 1912, San Bernardino ed.

(11) Mochi, *Apuntes sobre la diuresis y sobre la glucosuria alimenticia en los conejos tratados con extracto de hipófisis*, «Atti della R. Accad. di Fisiocritici di Siena», 1910, serie V, ii, Nos. 3-4.

(12) Pentimalli P. y Quercia N., *Acción de la adrenalina, de la paraganglina y de la hipofisina sobre el riñón*, «Lo Sperimentale», 1912, lxvi, 123-136; an in «Journ. de Phys. et de Pathologie. Génér.», 1912, N.º 5; «Arch. Ital. de Biolog.», 1912, lviii, 33.

substancias es diurética; si se observa alguna diuresis depende del aumento de la presión sanguínea, no de un estímulo de la función renal. De los tres productos, la hipofisina es el que modifica menos la secreción.

Las inyecciones subcutáneas diarias del lipoide de Iscovesco (1), en solución aceitosa, producen en el conejo un aumento de secreción renal, comprobado cesando y volviendo a hacer las inyecciones. Estimula también el crecimiento de los riñones, que pesaban 25 a 38 gr. en los inyectados y 19 a 20 gr. en los testigos.

Hoskins y Means (2) han observado que, en el perro anestesiado, la inyección de dosis apropiadas de Pituitrina produce diuresis, que no guarda relación constante con la presión sistólica o diferencial y que se acompaña generalmente de disminución de la presión diferencial. Por lo tanto, la diuresis pituitaria es debida a una estimulación directa de las células renales, ayudada probablemente por una vasodilatación concomitante. Estos resultados confirman, pues, los de Schafer y Herring.

Veccia (3), en conejos, inyectando bajo la piel emulsión de lóbulo posterior de hipófisis de oveja, diariamente durante un mes, ha observado disminución de la cantidad de orina. El extracto de lóbulo anterior no tuvo acción; en cambio produjeron efectos oligúricos análogos, los extractos de centro oval y de plexo celíaco. En los períodos oligúricos hubo albúmina, con ausencia de cilindros y epitelio renal, la que desaparecía en cuanto cesaban las inyecciones. También a la oliguria le seguía entonces, después de 24-48 horas de poliuria, un retorno a la normal.

Falta (4) y sus colaboradores han observado efectos diuréticos en el hombre. La orina aumentaba, por ejemplo, de 800 a 1200 gr.

Pal (5) comprobó efectos diuréticos en gatos. Recientemente ha comprobado acción oligúrica.

Van der Velden (6) ha experimenatdo en animales y en el hombre. En los animales ha observado amenudo lesiones renales. En el hombre hay disminución de la cantidad de orinas y de su contenido en cloruros; el P y el N no son infuenciados.

Beco y Plumier (7) han observado que las inyecciones venosas de Pituitrina producen en el perro un paro de la diuresis, sin que sobrevenga diuresis secundaria verdadera. La causa de la oliguria o anuria es la vasoconstricción renal. La Pituitrina tiene, pues, acción opuesta a la de la Teocina.

Cushing (8) ha comprobado la acción diurética de la hipófisis administrada por boca. Piensa que se produce fisiológicamente en la glándula la secreción de un hormón diurético. De sus estudios al respecto y del rol de la hipófisis en la diabetes insípida nos ocuparemos en un trabajo ulterior con base experimental propia. Tratar el punto sería salirnos del marco de este trabajo.

King y Stoland (9) han publicado un trabajo importante sobre este tópico; han experimentado en perros con resultados muy uniforme. Emplearon Pituitrina (Parke Davis Co.) y extracto infundibular (Burroughs Wellcome) y extracto preparado por ellos. Con inyección venosa se observa ascenso de la presión arterial y vasoconstricción renal con oliguria, seguida pronto de vasodilatación persistente y acompañada de diuresis. La diuresis existe al máximum cuando la presión se ha normalizado y sigue habiendo vasodilatación renal; después hay una depresión ulterior de la diuresis. No han podido obtener diuresis sin vasodilatación renal. Hay períodos durante los cuales el riñón responde a la urea y dextrosa, produciendo diuresis, pero no al extracto pituitario. Los cambios vasculares consecutivos a la administración del extracto pituitario bastan para explicar la diuresis.

Gabriels (10), en riñones aislados de perro, observó aumento de secreción sin vasodilatación.

(1) Iscovesco H., *Nuevas investigaciones sobre las propiedades homo y héteroestimulantes de ciertos lipoides (testículo, tiroides, hipófisis, suprarrenales), propiedades fisiológicas y terapéuticas*, «Société Méd. des Hôpitaux», 13 Diciembre 1912, in «Presse Médic.», 18 Diciembre 1912, N.º 104, 1057.

(2) Hoskins R. G. y Means W., *La relación de las condiciones vasculares con la diuresis por Pituitrina*, «Journ. of Pharm. and Exp. Therap.» 1912-13, IV, 435.

(3) Veccia P., *Patologia de la hipófisis*, Nàpoles 1913, ed. Detken y Rocholl.

(4) Falta, «Erkrankungen der Blutdrüsen», 1913.

(5) Pal, *Sobre la acción vascular del extracto de hipófisis*, «Soc. Imp. Real de los Méd. de Viena», 4 Diciembre 1908, «Wiener Klin. Wochensch.», 1909, N.º 3, 138; «Centralbl. f. Physiol.», 1909, 253. — *Acción del extracto infundibular sobre las secreciones*, «Deutsch. Med. Woch.», 1916, XLII, 1030, in «Physiol. Abstracts.», 1918, III, N.º 1, 53.

(6) Van der Velden B., «Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte», Wien, 22 Septiembre 1913, ref. in «Munch. Med. Woch.», 1913, 2363; «Berliner Klin. Wochenschr.», 1914.

(7) Beco L. y Plumier L. L., *Investigaciones cardiovasculares y diuréticas del extracto del lóbulo posterior de la hipófisis (Pituitrina) en el perro*, «Académie Royale de Médecine de Belgique», 31 Mayo 1913, XXVII, 369.

(8) Cushing H., *Sobre diabetes insipida y la poliuria de origen hipofisiario*, «Boston Medical and Surgical Journal», 19 Julio 1913, CLXVIII, 901-910.

(9) King C. E. y Stoland O. O., *El efecto del extracto pituitario sobre la actividad renal*, «American Journal of Physiology.», 1913, XXXII, 405.

(10) Gabriels J., *La secreción renal y la acción fisiológica de algunos diuréticos sobre el riñón aislado*, «Arch. Internat. de Physiol.», 1913-14, XIV, 428, cit. por Motzfeldt.

Römer (1) ha observado, con conejos, que la inyección de extracto coloideo de hipófisis no aumenta, sino que disminuye la cantidad de orina. En un caso de poliuria en el hombre por tumor de la base del cerebro, constató disminución de la cantidad de orina. La diabetes insípida sería debida a una hipofunción de la hipófisis, no a una hiperfunción.

Garnier y Schulmann (2) han experimentado en conejos con extractos de hipófisis bovinas. Las glándulas eran secadas en el vacío sulfúrico, y se conservaban hasta el momento de usarlas; entonces eran maceradas durante una o dos horas en agua salada a 37°, se centrifugaba luego y el líquido era inyectado subcutáneamente. Algunas veces emplearon glándulas de caballo; otras veces glándulas delipoidizadas, una vez glándulas frescas. Experimentaron en 15 conejos, 9 fueron tratados con macerado de lóbulo posterior seco de hipófisis bovina, 1 con macerado de glándula fresca de buey, 1 con extracto de lóbulo posterior de caballo, 3 con extracto delipoidizado de hipófisis de buey. La cantidad de orina baja en los 2 o 3 primeros días después de la inyección a 30-40 $c^3$, a veces hasta 8-10 $c^3$, aunque la ración sea igual en cantidad y calidad. Esta oliguria no dura mucho, es reemplazada al 3º o 3er. día por una poliuria más o menos marcada, hasta 200-300 $c^3$, y aún una vez hasta 500 $c^3$. La orina oligúrica tiene un aspecto especial, color oscuro, es espesa, filtra difícilmente, no contiene sangre, hay amenudo albúmina que por sus caracteres singulares parece una albumosa. Comprobación interesante, sólo en 4 casos hubo glucosuria leve y pasajera.

En un segundo trabajo combinaron los extractos de hipófisis posterior y de suprarrenales, e inyectándolos subcutáneamente en conejos comprobaron que el extracto de hipófisis posterior produce oliguria y no sólo no aumenta la glucosuria suprarrenal, sino que la disminuye o impide completamente, cuando es dado a dosis capaz de producir oliguria. Aún a dosis no oligúricas no aumenta la glucosuria producida por el extracto de cápsulas suprarrenales.

Cow (3) ha observado efectos diuréticos durante 15 minutos, después de inyectar Pituitrina.

Von Meyenburg (4) obtuvo disminución de orina en conejos.

Motzfeldt (5) ha realizado experimentos en conejos machos, sondándolos cada media hora. Para obtener una reacción mayor producía una poliuria artificial, introduciendo 150 y luego 200 $c^3$. de agua (a 37º) en el estómago. Ha investigado la acción de casi todos los preparados comerciales corrientes. Obtuvo disminución de la diuresis durante 5 o 6 horas después de las inyecciones hipofisiarias. La acción antidiurética se obtiene con extractos de parte intermedia o lóbulo posterior, administrados por vía bucal, subcutánea o intravenosa; los de lóbulo anterior y Tethelin tienen efecto más débil. El efecto antidiurético es constante y es independiente de: a) cambios de presión sanguínea, b) absorción intestinal, c) los vagos. La acción es evitada o retardada por sección de los esplácnicos y disminuída por corte de los nervios renales cerca del hilio. Acciones antidiuréticas análogas poseen: B imidazoletilamina, p. oxifeniletilamina, secacornina, pequeñas dosis de nicotina, grandes dosis de cafeína y los extractos de corteza suprarrenal. No tienen acción: estricnina, morfina, adrenalina, extractos tiroídeos, de timo, pineales, pancreáticos, de cuerpo amarillo. En animales con anestesia de cloral o paraldehida hay un corto e inconstante aumento de orina. El efecto antidiurético hipofisiario falta o es poco marcado en la diuresis producida por sales.

Addis y Barnett (6) han observado un descenso de la eliminación de la urea. Inyectando 0.25 $c^3$ de pituitrina a conejos cuyos riñones eliminaban dicha substancia con su mayor capacidad (ingestión previa de 5 g. por un tubo gástrico), obtuvieron una disminución de la cantidad excretada por hora, a pesar de que el tenor de urea sanguínea era mayor que en los controles. La adrenalina aumentó la capacidad del riñón de eliminar urea y disminuye el tenor ureico de la sangre. Con estas concentraciones de urea sanguínea resultan menores los cambios de actividad excretora renal de estas substancias producidos por inyecciones de adrenalina o pituitrina. Estos autores y sus discípulos suponen que la adrenalina y la pituitrina son (?) los factores fisiológicos desconocidos que regulan la actividad renal.

(1) Römer G., *Las relaciones entre las funciones de la hipófisis cerebri y la diabetes insípida*, «Deutsch. Med. Woch.», 1914. XL, 108.

(2) Garnier y Schulmann E., *Acción del extracto del lóbulo posterior de la hipófisis sobre la secreción urinaria*, «C. R. Soc. de Biolog.», 4 Julio 1914 in «Pres. Médic.», 1914, LVII, 553.

(3) Cow D., *Diuresis*, «Journal of Physiol.», 1914-15, XLIX, 441.

(4) Von Meyenburg H., *Diabetes insipida e hipófisis*, «Phys. Abstracts», Mayo 1916, I, N.º 258; «Beitr. path. Anat. u. allg. Path.», 1916, LXI. 550, cit. por Motzfeldt.

(5) Motzfeldt K., *Estudios experimentales sobre la relación del cuerpo pituitario con la función renal*, «Journal of Experimental Medicine», 1917, XXV. 153.

(6) Addis T. y Barnett J. D., *Efecto de la Pituitrina y adrenalina sobre la función ureo excretora del riñón*, «Proceed. of the Soc. for experim. Biology. and Medicine», 1916, XIV, 49, (1208). — Addis T., Barnett G. D. y Shevky A. E., *La regulación de la actividad renal; V Regulación por la Pituitrina de la escreción de la urea*, «The Amer. Journ. of Physiol.». 1918, XLVI, N.º 2, 52. — Addis T., Foster M. G. y Barnett G. C., *La regulación de la actividad renal; VI Efecto de adrenalina y Pituitrina sobre la acción del riñón*, «Amer. Journ. of Physiol.», 1918, XLVI, N.º 2, 84.

Los experimentos de Shamoff (1) merecen una crítica especial. Este autor ha observado que la excitación del ganglio cervical superior del simpático, en el gato, produce un aumento de diuresis y glucosuria. Interpreta estos fenómenos, de acuerdo con la opinión de Weed y Cushing, como resultantes de una hipersecreción hipofisiaria. Este parecer es discutible. Sus resultados fueron inconstantes.

Kojima (2) ha observado que la ingestión de lóbulo posterior aumenta la diuresis en ratas y que el lóbulo anterior es inactivo.

En el curso de una larga serie de investigaciones que se publican bajo la dirección de L. Asher, sobre la fisiología de las glándulas, E. L. Backmann (3) ha estudiado los efectos producidos por la inyección venosa de los extractos tiroídeo y pituitario sobre la presión sanguínea y el volumen renal, en cuatro conejos anestesiados con uretano. Los vagos fueron cortados para evitar el shock y dos de los animales fueron eviscerados. La inyección única o repetida de pituglandol y pituitrina produjo un descenso considerable de la presión arterial con ulterior elevación de la misma. En los animales eviscerados hubo constantemente constricción de los vasos renales, pero alternada con dilatación en el animal intacto. Ningún extracto tuvo efectos demostrables sobre la estimulación artificial esplácnica.

M. H. Rees (4) ha estudiado la acción de las inyecciones subcutáneas de Pituitrina. de Pituitary Liquid (Armour), etc., en conejos (0.5 $c^3$) y gatos (1 $c^3$). Los animales eran cateterizados y se les administraba agua por medio de una sonda gástrica. No hubo alteración de la cantidad total de orina ni de su densidad; pero después de la inyección hipofisiaria, la diuresis provocada por el ayua aparece a los 6 o 7 horas después de la inyección, en lugar de ser inmediata como en los testigos. Provocando una diuresis constante por inyección venosa continua y graduada de una solución salina, no se observan modificaciones después de la inyección hipofisiaria. El autor supone que la oliguria inicial se debe a una perturbación de la absorción intestinal.

Marañón (5), Marañón y Rosique (5) produjeron oliguria en conejos por inyecciones de Pituitrina. El mismo efecto observaron cuando los animales estaban en diuresis por habérseles inyectado de 200 a 250 $c^3$ de suero fisiológico. La asociación de adrenalina acentuó la acción oligúrica. Marañón observó una disminución de la cantidad de orina en un niño poliúrico por haber recibido una bala en el infundíbulo, sometiéndolo a la ingestión de tabletas de hipófisis seca.

En el hombre, por vía bucal, han obtenido poliuria Marinesco (6), Mairet y Bosc (7) Cyon (8), Staté (9), Renon y Delille (10), Azam (11), Musser (12), Parisot (13), Delille (14), Castaigne (15), Lucatello (16), Farini y Ceccaroni (17) y numerosos autores. Por vía subcutánea, Parisot (18), Falta (19), Trerotoli (20), Farini y Ceccaroni (17), Lucatello (16), Tedeschi (21), han observado aumento de la cantidad de orina en

(1) Shamoff V. N., *Sobre la descarga secretora del cuerpo pituitario producida por la estimulación del ganglio cervical superior del simpático*, «Americ. Journ. of Physiol.», 1916, xxxix, 279; ref. in «Physiol. Abstracts», 1916, i, N.º 2, 58, N.º 141.

(2) Kojima, *Estudios sobre glándulas endócrinas etc.*, «Quarterly Journ. of Exper. Physiol.», 1917, Nos. 3 y 4, 339.

(3) Backmann E. L., *La influencia de los extractos de tiroides y de hipófisis sobre los vasos renales*, «Zeitschr. f. Biolog.», 1917, lxix, 327-352; citado según «Physiol. Abstracts», 1917, ii, Nos. 4 y 5, 269, N.º 1100.

(4) Rees M. H., *La influencia de los extractos pituitarios sobre la eliminación diaria de orina*, «American Journal of Physiology.», 1918, xlv. N.º 4, 471.

(5) Marañón, *Acción del extracto hipofisiario total en ingestión sobre la poliuria de la diabetes insípida*, «Boletín de la Soc. Española de Biología», sesión 19 de Noviembre 1915. — *Las enfermedades de la nutrición y las glándulas de secreción interna*, Madrid 1916. — *Diabetes insípida en* «Manual de Med. interna», iii, 391. — Marañón y Rosique, *Contribución clínica y experimental al estudio de la acción de la hipófisis sobre la diuresis*, «Boletín de la Soc. española de Biología», sesión 30 Marzo 1917.

(6) Marinesco, *Tres casos de acromegalia tratados por las tabletas de cuerpo pituitario*, «Soc. Med. des Hôpitaux», Noviembre 1895.

(7) Mairet y Bosc, *Investigaciones sobre los efectos de la glándula pituitaria aplicada a los animales, al hombre sano y a los epilépticos*, «Arch. de Phys. normale Patholog.», 1896, 603-613.

(8) Cyon, loco citato.

(9) Staté, *Forma dolorosa de la acromegalia*, Tesis de Paris 1900.

(10) Renon y Delille, *Sobre algunos efectos opoterápicos de la hipófisis*, «Soc. de Therap.», 22 Enero 1907; «Bull trim. du Labor. Chaix.», Abril 1907, 8.º anniée, N.º 28.

(11) Azam, *Sindrome de insuficiencia hipofisiaria en el curso de las enfermedades infecciosas*, Tesis de Paris, 1907.

(12) Musser J. H., *Efectos de la administración continuada deextracto de la glándula pituitaria*, «Amer. Journ. of the Med. Sciences», 1913, 2(8.

(13) Parisot, *Presión arterial y secreciones internas*, Paris 1908. — Baillere edit.

(14) Delille, *La hipófisis y la medicación hipofisiaria*, «Tesis de Paris, 1909.

(15) Castaigne J. y Parisot J., *Las medicaciones opoterápicas aplicables al tratamiento de las afecciones renales*, «Revue de Thérap. Bull. trim. du Labor. Chaix.», Julio 1910, N.º 47.

(16) Lucatello, *Sobre la acción diurética de los extractos pituitarios*, «XXII Congres. Med. Intern. di Roma», 1913, 384; «Gazz. degli Osp. ed. Clin.»

(17) Farini A. y Ceccaroni B., *Presión arterial y diuresis en el tratamiento con preparados hipofisiarios*, «Clin. Med. Ital.», 1913, N.º 8, cit. «Münch. Med. Woch.», 1914, N.º 12, 670.

(18) Parisot, *Presión arterial y glándulas de secreción interna*, Paris 1908, Baillière, edit.

(19) Falta, «Erkankungen der Blutdrüsen», 1913

(20) Trerotoli A., *Acción del extracto acuoso del lóbulo posterior de la hipófisis en los cardiacos y los nefríticos*, «Rev. Critic. di Clinica Méd.», 10 de Agosto 1907, N.º 32, 512-516; 17 de Agosto 1907, N.º 33, 528-532.

(21) Tedeschi, *Sobre una acción terapéutica poco conocida del extracto de hipófisis*, «Acad. Real de Med. de Génova», 24 Febrero 1913; «Policl.» 1914, xx, 484, in «Arch. M. C.», 1914, 465,

*Conejo inyectado en las venas con cocimientos del lóbulo posterior de hipófisis de novillo (al 20 %).*

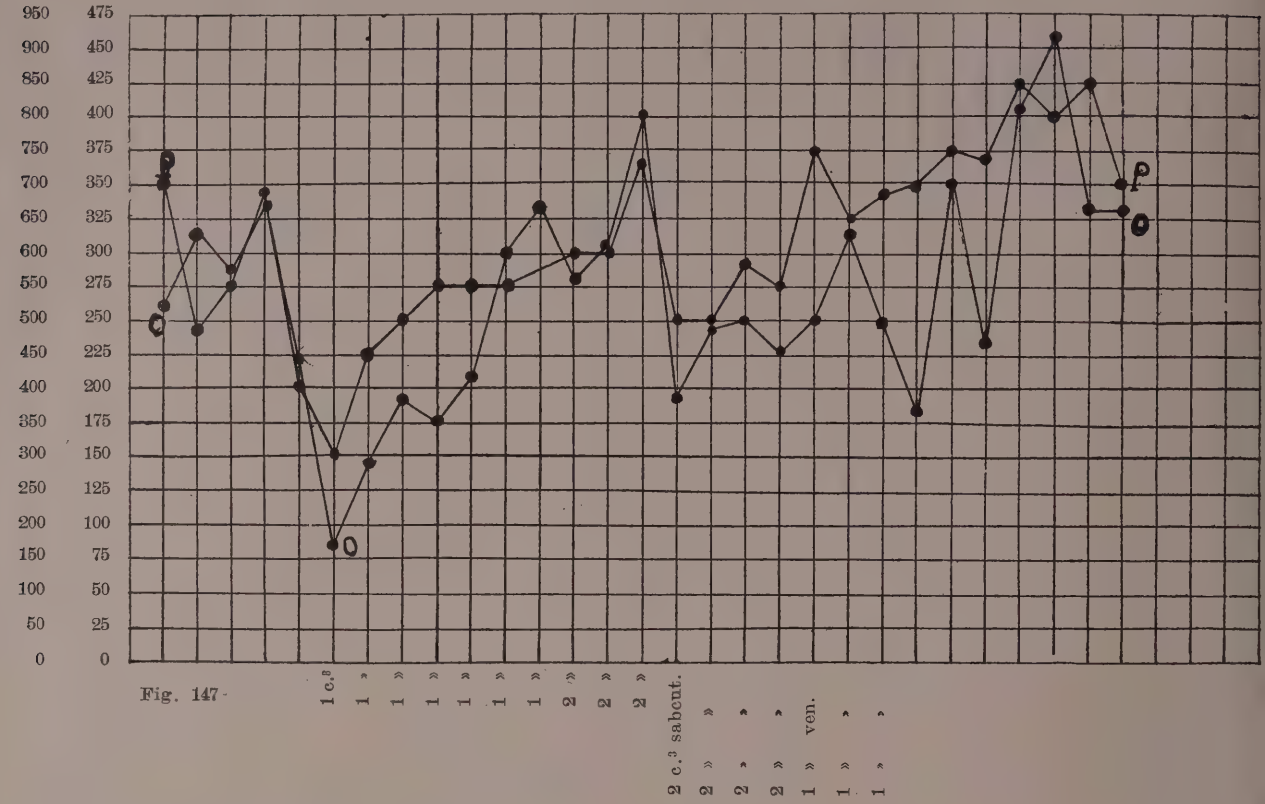



Fig. 147

P, Pasto consumido; O, Orina
Cada columna vertical equivale a un dia.

*Conejo inyectado subcutaneamente con cocimiento del lóbulo posterior de hipófisis de novillo (al 20 %).*

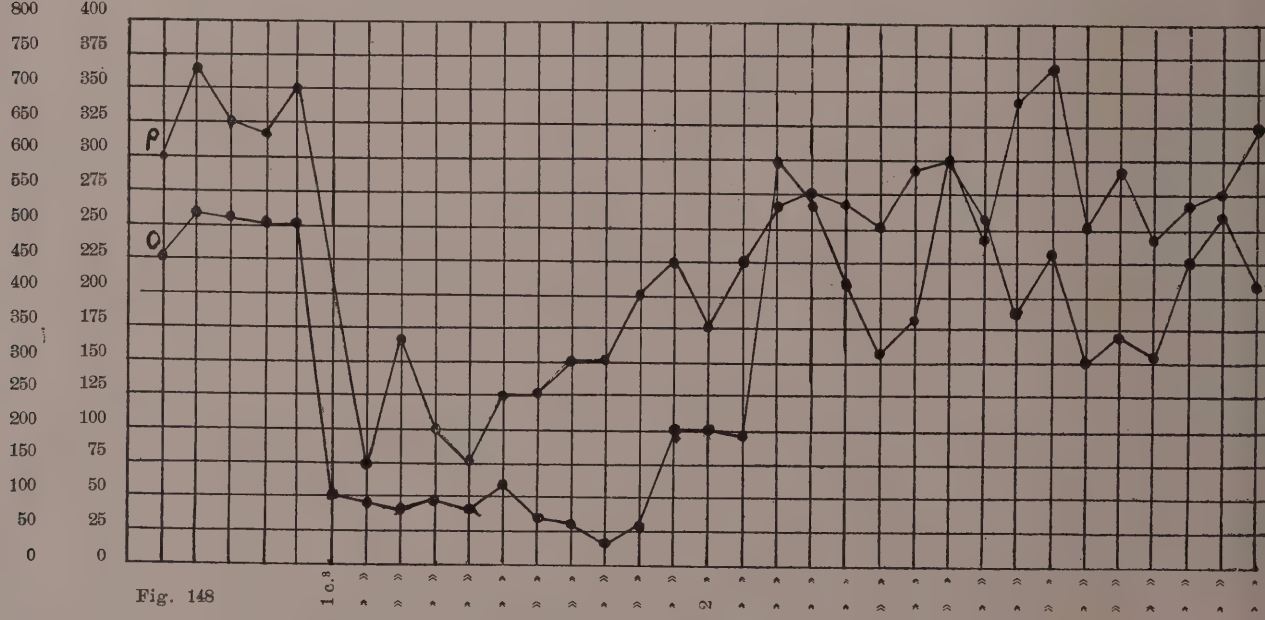



Fig. 148

hombres sanos, nefríticos o cardíacos, no así Van der Velden (1), Romer (2) que han visto disminuir; Beco (3) no observó cambios. Sin embargo, en la poliuria o diabetes insípida se obtiene constantemente una fuerte disminución de la cantidad de orinas, como han comprobado Von der Velden (1), Romer (2), Farini (4), Lereboullet y Faure Beaulieu (5), Berge y Pagniez (6), Biach (7), Von Konschegg y Schuster (8), Falta (9), Hoppe Seyler (10), Frey y Kumpiess (11), Graul (12), Motzfeldt (13), Von Meyemburg (14), etc. Y entre nosotros el doctor Hardoy, en un caso inédito. Richter (de Berlín) (15) piensa que la poliuria hipofisiaria puede servir como prueba fisiológica del trabajo del riñón.

## Estudios personales

Nuestras investigaciones sobre este asunto han sido relatadas en 1911-12-13-15-17 (16) Una parte ha sido hecha en colaboración con el doctor L. Romaña.

Vamos a resumir en forma breve los resultados que hemos obtenido.

La hipófisis de los mamíferos, aves y mayor parte de los peces producen efectos semejantes.

Al estudiar la acción diurética debemos considerar en primer término los efectos inmediatos a la inyección del extracto hipofisiario, pues las variaciones inmediatas de la diuresis no concuerdan siempre con las modificaciones observadas en la cantidad de orina de las 24 horas.

### *Diuresis inmediata*

La acción inmediata sobre la diuresis ha sido estudiada por nosotros en perros cloralosados o anestesiados con cloral (0.20 g. por kg.) y morfina (0.01 por kg.) En algunos pocos experimentos se excitó previamente la diuresis por inyección venosa de solución hipertónica de glucosa.

El lóbulo anterior no produjo ningún efecto específico sobre la dilatación renal y la diuresis. Las substancias activas existen únicamente en el lóbulo posterior.

La acción vasodilatadora y diurética desde un primer momento, la hemos obtenido solamente con extractos preparados con polvo seco de glándula entera o de lóbulo posterior, desecados a 45º-50º Estos extractos elevaban la presión sin descenso primero de ninguna

(1) Von der Velden, *La acción renal de los extractos hipofisiarios en el hombre*, «Berl. Klin. Woch.», 1913, 2 83.

(2) Römer, *Las relaciones entre las funciones de la hipófisis cérebri y la diabetes insípida*, «Deut. Med. Wochenschr.», 15 Enero 1914, XL, 108.

(3) Beco, *Investigaciones clínicas sobre la acción cardiotónica y diurética de la pituitrina*, «Acad. Royale de Medec. de Belgique», 29 Noviembre 1913, in «Presse Médicale», en 1914, N.º 1, 11,

(4) Farini, *Diabetes insipida y opoterapia hipofisiaria*, «Gaz. degli Ospedali e delle Cliniche», 11 Septiembre 1913, N.º 109, 1135-1139, in «Presse Médicale», 8 Noviembre 1913, N.º 91, 914.

(5) Lereboullet y Faure Beaulieu, *Efectos de las inyeccioncs subcutáneas de extracto hipofisiario en ladiabetes insípida*, «Soc. Med. des Hop.», 1914, XXXVII, 517.

(6) Bergé y Pagniez, *A propósito de las inyecciones de extracto pituitario en la diabetes insípida*, «Soc. Médic. des Hôpitaux», 3 Abril 1914, 633; «Presse Méd.», 1914, N.º 28.

(7) Biach P., *Dos casos de diabetes insípida tratados con pituitrina*, «Münch. Med. Woch.», 1914, N.º 4, 217; «Ges. für Inn. Mediz. und Kinderheil.», 15 Enero 1914.

(8) Konschegg A y Schuster E., *Modificación de la diuresis por los extractos hipofisiarios*, «Deut. Mediz. Woch.», Septiembre 9, 1915, N.º 37, XLI, 1091.

(9) Falta, *Diabetes insipida tratada con pituitrina*, «Med. Klin.», 1915, XI, 1382.

(10) Hoppe Seyler, *Sobre las relaciones de la diabetes insípida con la hipófisis y su tratamiento con extracto hipofisiario*, «Münch. Mediz. Woch.», 30 Noviembre 1915, N.º 48. 1633.

(11) Frey W. u. Kumpiess K., *Modificación de la excreción urinaria en el hombre por el Pituglandol*, «Z. ges. exp. Med.», 1913, II, 38)-394.

(12) Graul, *Sobre un caso de diabetes insipida tratado con éxito por Hipofisina Höchst*, «Deutsche Mediz. Woch.», 1915, N.º 37, 1095.

(13) Motzfeldt, *El cuerpo pituitario y la funcion renal*, «Boston Med. and Surg. Journ.», 1916, CLXXIV, 644.

(14) Meyenburg, *Diabetes insipida e hipófisis*, «Beitr. Path. Anat. u allg. Pathol.», 1916, LXI, 550 in «Physiol. Abstracts», Mayo 1916, I, N.º 2, 58, cit. «Motzfeldt» J. Exp. Med.», 1917, XXV.

(15) Richter, *Poliuria hipofisiaria como prueba fisiológica del trabajo del riñón*, «III Congreso de la Soc. intern. de urolog.», Berlin 2-5 Junio 1914. — *Discusiones sobre la nefrectomia en las afeciones bilaterales del riñón.*

(16) Houssay B. A., *Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios*, Tesis de Buenos Aires, 1911.— Houssay B. A., Giusti L. y Lahille R., *Fisiología comparada del principio activo hipertensor y leiomiocinético de la hipófisis*, «Revis. Circulo Méd. Arg. y Centro Estud. de Méde.», 1912, Abril p. 257.— Houssay B. A., *Sobre la combinación de adrenalina e hipofisina y sus aplicaciones clínicas*, «Wiener Klinische Wochens.», 1913, N.º 13. — Houssay B. A., *Acción comparada de la adrenalina y del principio activo de los extractos hipofisiarios*, «Arg. Med.», Marzo 15, 1913, II, 201. — Houssay B. A., *Los principios activos de los extractos hipofisiarios*, «La Prensa Med. A g.», 1915, II, 82, 91, 105. — Houssay B. A. y Romaña L., *Hipófisis y poliuria;* comunicación a la «Soc Méd. Arg.», 3 Mayo 1915. «La Prensa Méd. Arg.», 30 Diciembre 1917, N.º 2; 284.— Houssay B. A., *Recherches expèrimentelles sur l'hypophyse de la Grenouille, Leptodactylus Ocellatus (L.) Gir*, «Jour. de Physiol et de Pathol. Gènèrale», 1917, 4, XVII, N.º 3, 406. — Houssay B. A. *Sur la polyurie soi disant hypophysaire*, «C. R. Soc. Biol.», 1918, LXXXI, N.º 7, 381.

*Conejo inyectado en las venas con cocimiento de lóbulo posterior de hipófisis (al 20 %).*

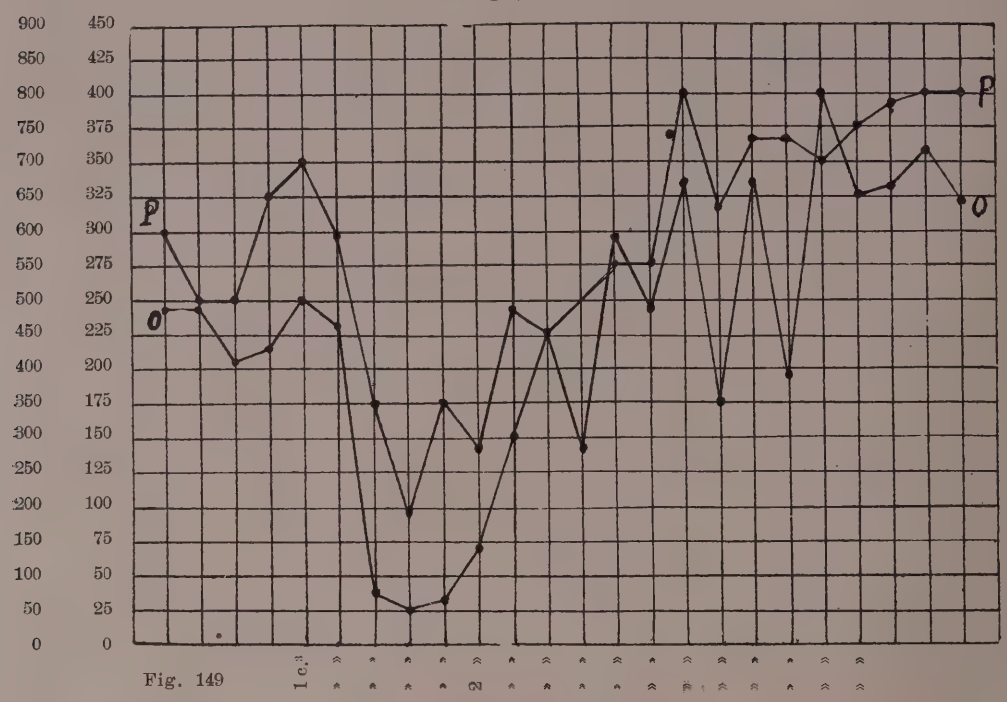



Fig. 149

P, Pasto consumido; O, Orina.
Cada columna vertical equivale a un dia.

*Conejo inyectado subcutaneamente con cocimiento desalbum. de lób. post: (al 20 %).*

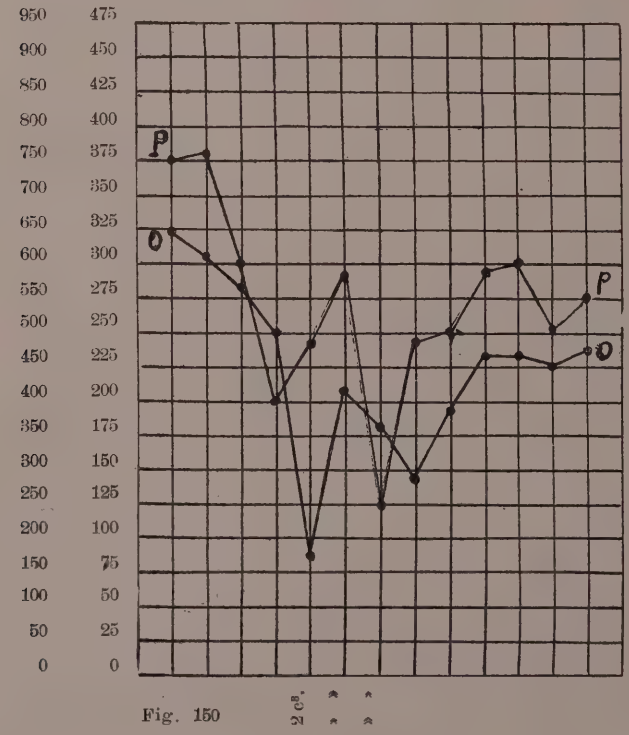



Fig. 150

clase o con una depresión mínima y muy breve. También eran hipertensores *d'emblée*, vasodilatadores renales y diuréticos, la mayor parte de los extractos metílicos, evaporados y redisueltos en agua salada. En algunos casos, sin embargo, produjeron un descenso inicial marcado de la presión.

El lóbulo posterior fresco, macerado primeramente en alcohol y éter, suministra amenudo extractos acuosos hipertensores, vasodilatadores renales y diuréticos.

Los macerados o cocimientos de glándula fresca y la mayor parte de los productos comerciales produjeron la acción habitual, que hemos descripto ya en 1911. El resultado variaba con la dosis y sobre todo con el extracto obtenido. Con dosis fuerte hay un descenso de la presión arterial general y como consecuencia una disminución del tamaño renal y anuria; luego, cuando sube la presión arterial general, la circulación renal mejora paralelamente y el órgano vuelve a dilatarse. Muchas veces la dilatación del riñón sobrepasa al tamaño inicial, en cuyo caso se observa también diuresis, que se inicia con algún atraso después que ha comenzado la vasodilatación renal. En algunos casos no hay diuresis aunque se dilate el riñón. En cierto número de casos hay una normalización sin vasodilatación. Por fin, se observa algunas veces una vasoconstricción renal duradera con oliguria.

Con dosis débiles, la hipotensión sanguínea general y renal es menos marcada y es más común observar alguna dilatación renal ulterior y diuresis.

Las reinyecciones han producido generalmente efectos semejantes a los de la primera inyección. Excepcionalmente obtuvimos una vez la dilatación renal sin cambio de la presión general.

La diuresis se acompañó siempre de vasodilatación renal; pero hemos observado ligera vasodilatación renal sin diuresis.

Los hechos brevemente relatados nos llevan a pensar que en hipófisis existen substancias diuréticas y oligúricas para el perro, pudiendo predominar unas u otras según el modo de preparación de los extractos.

La composición de las glándulas parece ser muy constante. Las variaciones de acción de los extractos dependen de la manera cómo se preparan o conservan.

También mencionamos en 1911 que por perfusión del riñón aislado de perro habíamos obtenido efectos vasoconstrictores.

*Diuresis en 24 horas o plazos más largos*

La mayor parte de estas investigaciones han sido hechas con Romaña en 1913.

*Experimentos en conejos.*—Han sido numerosos. Colocados los animales en jaulas de metabolismo y establecido el equilibrio de la diuresis, se hacían las inyecciones hipofisiarias, que se continuaban o interrumpían en momentos que se consideraba oportuno, continuándose luego la observación del animal. En todo el transcurso de la experimentación se medía cuidadosamente la orina y se dosaban los cloruros (por nitrato de plata), fosfatos (por nitrato de uranilo, urea (por hipobromito), buscándose la glucosa por Fehling, previa defecación, la albúmina y la sangre.

Otra precaución muy oportuna que tomamos fué la de pesar el pasto administrado y el que quedaba como residuo; sabíamos así la cantidad consumida diariamente. El pasto verde, único alimento de nuestros conejos, era dado por porciones relativamente pequeñas a intervalos frecuentes, para que el animal lo fuera consumiendo; pues si se estancaba en la jaula podría absorber orina.

La mayor parte de los experimentos fueron hechos son inyecciones por vía subcutánea, muchos por vía venosa, pocos por vía bucal. Con las tres se observa que la cantidad de orina disminuye; esta oliguria es ducho más intensa con las inyecciones subcutáneas, un poco menor con las venosas, y mucho menos importante con la administración por la vía gástrica.

Vamos a considerar el caso de una o pocas inyecciones, y el de inyecciones repetidas por largos períodos. Por vía subcutánea, la inyección de 1 $cm^3$ de cocimiento de lóbulo posterior al 20 o|o, produce un descenso de la cantidad de orina, la cual de 200-300-400 $c^3$ baja al día siguiente a 50-30 $c^3$ o aún menos. Si se continúa inyectando durante 2-3 o 4 días la oliguria persiste y puede acentuarse, habiendo algún día 15 ó 10 $c^3$ de orina. Esta es obscura y su consistencia está aumentada, la reacción es ácida, existe habitualmente albúmina, o por lo menos una substancia que da anillos con los ácidos nítricos y acético, la cual existe en pequeñas cantidades. No hay glucosa, o sólo por excepción se encontraban vestigios. No hay sangre. La cantidad de úrea por mil aumenta, pero por 24 horas está muy disminuída; la cantidad de cloruros disminuye o queda estacionaria o pocas veces aumenta por mil, pero por 24 horas está muy disminuída; los fosfatos aumentan por mil y en 24 horas, pocas veces disminuyen.

Al cesar la inyección aumenta bruscamente la cantidad de orina, pero sólo a los 2-4 días recupera su volumen anterior, que alguna rara vez sobrepasa por un período fugaz. La úrea sobrepasa un poco la cifra normal y vuelve a ella; hay una descarga de cloruros, los fosfatos vuelven a la normal.

*Inyección subcutánea de 1 c.³ coc. lób. post. Hipóf. al 20 %.*

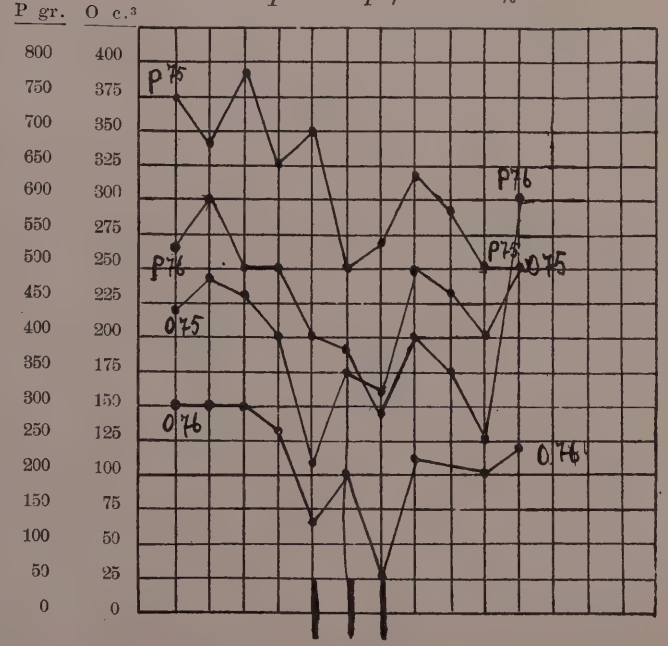



Fig. 151

P, Pasto consumido; O, cantidad de orina.

*Inyección subcutánea de 1 c.³ coc. lób. post. H. 20 % + 0,2 adrenalina 1 ‰.*

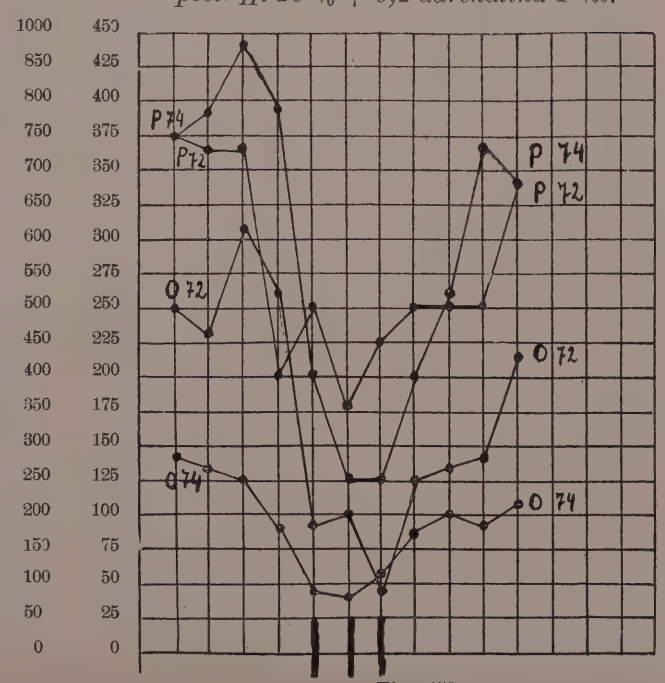



Fig. 152

*Inyección subcutánea de 0,2 c.³ adrenalina al 1 ‰.*

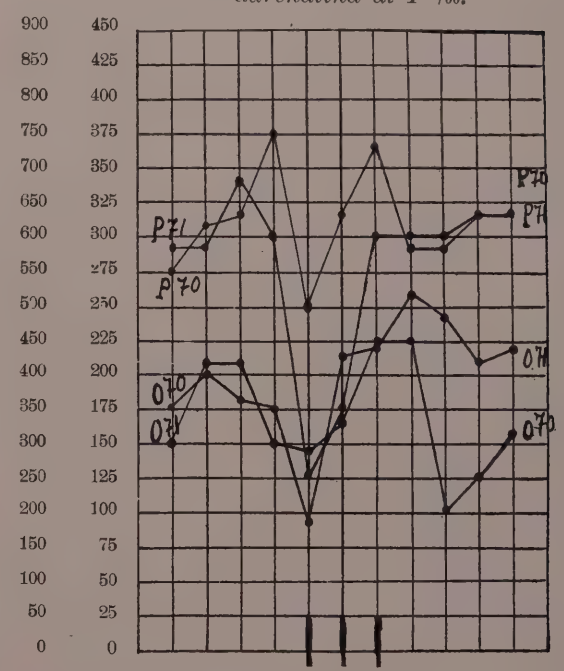



Fig. 153

*Conejo inyectado bajo la piel con cocimiento de lóbulo posterior, al 20 %.*

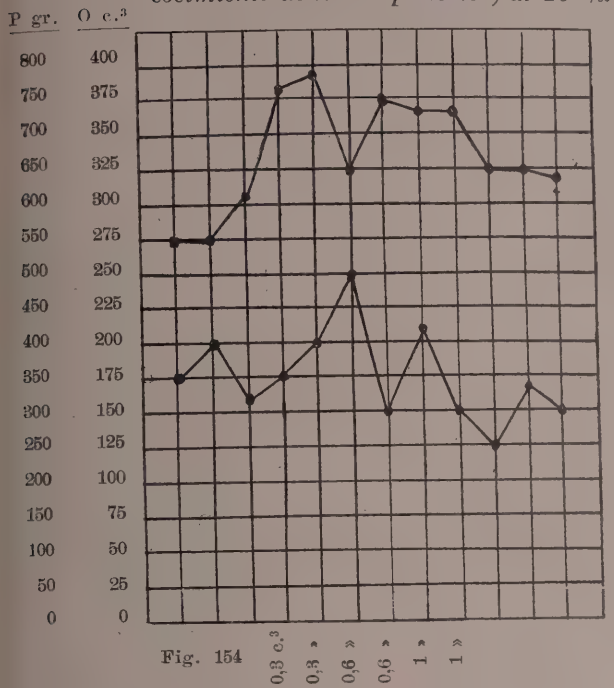



Fig. 154

*Conejo inyectado subcutánea con cocimiento de lóbulo posterior, al 20 %.*

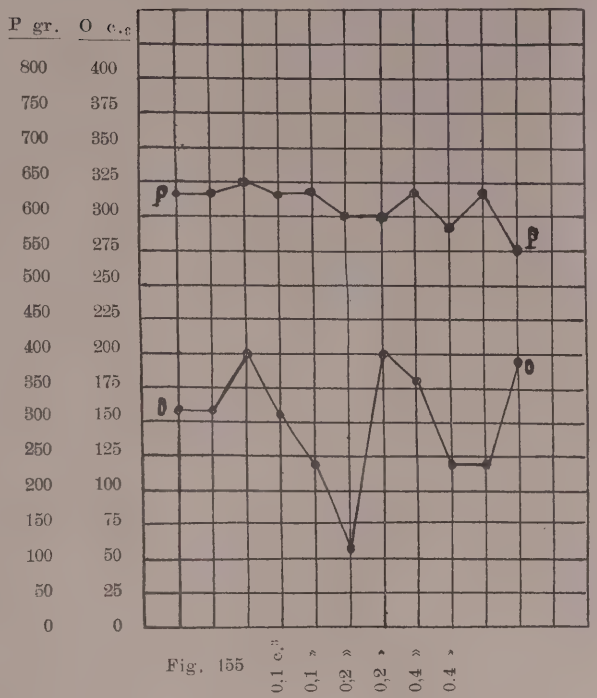



Fig. 155

P, Pasto consumido; O, cantidad de orina.

Durante este período, los animales enflaquecen. Es importante anotar que comen mucho menos, habiendo un paralelismo bastante marcado entre la disminución de la curva de la diuresis y la del pasto consumido.

Si las inyecciones se hacen por períodos prolongados, después de 8-10-15 días la oliguria cede progresiva, pero bastante rápidamente, aún en el caso de que se aumenten algo las dosis inyectadas, hasta llegar a sobrepasar un poco la normal y volver a ella. Se ha llegado entonces al acostumbramiento y se ve que el estado general de los animales comienza a mejorar, especialmente el enflaquecimiento considerable que tiene lugar durante el período oligúrico. La úrea, cuya concentración por mil había aumentado al principio, vuelve a la concentración normal, descendiendo progresivamente en su cantidad por mil, a medida que se acentúa la diuresis; la cifra de cloruros por mil va aumentando y se produce una verdadera descarga, luego se normaliza; la cantidad de fosfatos por mil disminuye a medida que se pronuncia la diuresis. La albúmina, si la hubo, desaparece; tampoco en ese momento existe glucosa.

Queriendo ver si dosis diferentes modificaban estos efectos, hemos inyectado hasta 2-3 $c^3$ con iguales resultados, algo más intensos. Las pequeñas dosis 0.1 $c^3$ o 0.2 $c^3$ producen también oliguria; con 0.2 a 0.3 $c^3$ de cocimiento de lóbulo posterior al 20 o|o obtiénense oligurias tan grandes o poco menos que con las altas dosis. Dos hechos interesantes hemos comprobado con estas dosis pequeñas: 1º, si se las aumenta gradualmente puede obtenerse un acostumbramiento rapidísimo del animal, que ya a los 5 o 6 días comienza a aumentar fuertemente sus cantidades de orina, a pesar de que se lleguen a inyectar 1 o 2 $cm^3$; 2º, la oliguria debida a dosis pequeñas no se acompaña de una disminución del pasto ingerido, hecho que tiene una singular importancia.

Producen los mismos efectos los macerados frescos de hipófisis de buey, de perro, de conejo, el extracto infundibular de Burroughs Wellcome Co., la hipofisina de Führer, los cocimientos de hipófisis de perro y de buey. También es activo el extracto metílico, un poco el alcohólico débil. Son inactivos los extractos etéreo, clorofórmico, acetónico; producen efectos las inyecciones de solución fisiológica. Los extractos de lóbulo anterior fueron inactivos en 4 conejos y produjeron disminuciones pequeñísimas en 3 conejos más.

Las inyecciones venosas producen oliguria igual, o amenudo algo menor, pero la diuresis se restablece rápidamente a los 8-10-15 días, y si se continúan las inyecciones hay en muchos conejos un aumento real duradero. Las variaciones de los elementos de la orina son análogas a las que produce la inyección subcutánea: aumento de la úrea por mil,

disminución en 24 horas; aumento leve de cloruro por mil, ligera disminución en 24 horas; aumento de los fosfatos por mil y en 24 horas. Tampoco hay glucosuria, la albuminuria cuando existe es fugaz.

Los cocimientos desalbuminados por subacetato de plomo en caliente, eliminación del exceso de plomo por el ácido sulfúrico, neutralización, etc., producen exactamente los mismos efectos, pero algo atenuados, cualquiera que sea la vía de administración.

La administración por boca produce efectos variables y difíciles de catalogar; aunque a veces no ha habido modificaciones, y otras aumento, la regla es que disminuya algo la cantidad de orina. Es este un punto en el que no puedo ser categórico.

*Experimentos en cobayos.*—Las inyecciones subcutáneas producen oliguria en forma análoga a la que hemos descripto en el conejo.

*Experimentos en perros.*—Es muy difícil experimentar, por la irregularidad de micción, y sobre todo porque los animales inyectados comen y beben menos. Por más que hemos hecho experimentos en número considerable, los resultados son discordantes, sin que nos sea posible explicar las causas de estas discrepancias. Por boca hay casi siempre un poco de aumento de la cantidad de orina. Por vía subcutánea y venosa, a pesar de que no podemos ser categóricos, nos es posible manifestar que es más frecuente que la cantidad de orina disminuya. No hemos observado glucosuria.

### *Acción de la asociación adrenalino hipofisiaria*

En perros, en contra de lo que podía esperarse, la diuresis no es mayor que empleando ambas substancias separadamente por vía subcutánea; por el contrario, hay menos orina excretada que cuando se inyecta la adrenalina sola. Además, la asociación hipofisiaria disminuye o anula la glucosuria adrenalínica; en esto confirmo a Stenstrom, Garnier y Schulmann (en conejo), Bernstein, Quadri (hombre), que han hecho comprobaciones análogas. (Vease "Asociación adrenalino-hipofisiaria").

En conejos, la asociación produce, por vía subcutánea, oliguria igual o mayor que la hipófisis sola, e impide casi siempre la glucosuria adrenalínica.

### *Experimentos en el hombre*

Los hemos hecho inyectando 1 $cm^3$ de cocimientos al 20 o|o desalbuminados, extracto infundibular de Burroughs Wellcome Co., Pituitrina y Pituglandol. En la mayor parte de los casos, la cantidad de orina aumentó en un cuarto o un tercio, alguna vez en mayores proporciones (60 % de los casos). Pero en un cierto número de sujetos, aproximadamente en la tercera parte, la cantidad de orina disminuyó. Es posible que haya habido en ellos, por un determinismo inexplicable, un efecto oligúrico, pero sería necesario repetir las investigaciones, teniendo presente que los sujetos inyectados beben menos que normalmente. Sabido es que en enfermos de diabetes insípida ocurre una disminución fuerte de la poliuria por inyecciones de extracto de hipófisis que coincide con la disminución de la sed (es cierto que ésta parece deberse a la oliguria relativa). Por boca, con los extractos antes citados, con el polvo que nosotros preparamos, con los comprimidos de Burroughs Wellcome Co., hemos obtenido siempre un aumento de la diuresis, en general pequeño (1|4 a 1|5 de la cifra anterior), que a los pocos días se atenúa, necesitándose aumentar las dosis para mantenerlo; aun así, concluye por desaparecer.

No hay la menor duda que la medicación hipofisiaria es inferior como diurético a las substancias de uso corriente y de acción bien comprobada. Por otra parte, en inyecciones puede producir oliguria. No se puede estar seguro de la acción de los extractos comerciales.

### *Modificaciones circulatorias renales*

Las modificaciones circulatorias del riñón después de las inyecciones hipofisiarias han sido estudiadas con mucho interés. (Vease el detalle de los trabajos en el capítulo "Acción sobre la circulación"). Sólo se prestan para estas investigaciones las inyecciones venosas o las perfusiones en el órgano aislado.

Las inyecciones venosas hipofisiarias producen en gatos y en perros una dilatación renal por vasodilatación con diuresis según Schafer y Magnus, Schafer y Herring, Herring, Ott. En cambio, Hallion, King y Stooland, etc., admiten que hay vasoconstricción inicial, a la que sigue pronto una vasodilatación.

Beco y Plumier mencionan simplemente la contracción vascular renal con oliguria y no hablan de la reacción contraria. Desde 1911, nosotros hemos visto casi siempre en perros y con dosis fuertes una vasoconstricción inicial con oliguria y anuria y luego una vasodilatación que se acompaña generalmente, no siempre, de aumento de la cantidad de orina. Debe cuidarse de no confundir la disminución renal por constricción, que se ve

netamente, en casos en que la presión arterial general sube, desde el momento de la inyección, con la disminución de tamaño del riñón que acompaña la caída inicial de la presión general, que es de regla, sobre todo con dosis altas.

Con dosis débiles la constricción renal es breve y seguida de dilatación. Los extractos metílicos y sobre todo los de glándula secada a 45°-50° suelen ser dilatadores renales desde el primer momento.

Schafer, recientemente (1913) acepta, como hemos visto, la existencia de esos fenómenos y los interpreta creyendo que hay substancias con acciones vasculares antagonista junto con substancias con acciones renales antagonista. Pero esto es una simple hipótesis y, en verdad, debe declararse que se ignora el determinismo de estas discordancias.

En riñones aislados, Houghton y Merrill, nosotros, y Pentimalli y Quercia hemos observado vasoconstricción.

Según Schafer y sus colaboradores y muchos otros autores, las modificaciones vasculares no bastan para explicar la diuresis; debe aceptarse una acción excitante directa sobre el epitelio renal. En cambio, según Houghton y Merrill, Pentimalli y Quercia, King y Stooland, la diuresis se explica perfectamente por las simples modificaciones vasculares. Debo declarar que, siempre que he visto diuresis, había vasodilatación renal.

### *Modificaciones estructurales del riñón*

A raíz de las inyecciones prolongadas, señalan lesiones parenquimatosas, Carraro, Parhon y Golstein, Sandri, Franchini, Van der Velden, Pascual y Marañón (1). En cambio se han observado inconstantes en conejos tratados por ingestión prolongada (Hallion y Alquier) o inyecciones prolongadas (Renon y Delille). Hallion y Alquier las consideraban análogas a las que producen otras albúminas. Crowe, Cushing y Homans, y nosotros no las hemos hallado. Thaon, Giavedoni y Ruggieri (2) han señalado hematurias, pero nosotros, con dosis infinitamente más altas y muy repetidas, no las hemos visto nunca. Franchini ha observado una infiltración microquímica calcárea. Estos autores emplearon extractos albuminosos y en general dosis muy fuertes.

En el conejo suele hablarse de lesión renal por la existencia de albúmina urinaria durante la oliguria, pero la albuminuria cede cuando la diuresis normal se restablece, aunque se continúen las inyecciones, de manera que no parece tratarse de una verdadera acción tóxica comparable a las de la mayor parte de los tóxicos renales. No hallamos lesiones en conejos inyectados prolongadamente. En el hombre, aún en albuminúricos, no he visto nunca signos de repercusión renal desfavorable. Trerotoli, Lucatello, Farini y Ceccaroni, Tedeschi (3), han obtenido resultados favorables en nefríticos. No puede considerarse decisiva la opinión de Klotz (4), Steuernagel (5), Studeny (6) le Maire, Genter, etc., que consideran contraindicada esta medicación en las nefritis.

Interesante es recordar que, por el contrario, Iscovesco ha visto que su lipoide produce hipertrofia renal. Según Carnot, después de nefrectomías unilaterales, el extracto de hipófisis es una de las substancias que acelera la hipertrofia compensatriz del órgano restante.

(1) Marañón G., *Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición*, «Teoría y Práctica del Tratam. Opoterápico de las enfermedades del Metabolismo», 1914, Madrid 2.ª ed. 1916.

(2) Giavedoni G. y Ruggieri L. M., *Investigaciones experimentales sobre la llamada glucosuria hipofisiaria*, «Atti. d. Accad. scientifica Veneto»-Trentina», 1910-1911, Serie 3, anno II, 144.

(3) Tedeschi, *Sobre una acción terapéutica poco conocida del extracto de hipófisis*, «Accad. Reale di Méd. di Génova», 24 Febrero 1913, «Policlínico» 1914, xx, 484; in «Archiv. Med.», 1914, 465.

(4) Klotz R., *Sobre el empleo terapéutico de la pituitrina (extracto hipofisiario) y algunas consideraciones sobre su componente hipertensor*, «Münch. Med. Woch.», 1911, lxiii, N.° 21, 1119.

(5) Steuernagel, *Sobre pituitrina*, «Münch. Med. Woch.», 1911, lviii, 2773.

(6) Studeny A., *Sobre la aplicación de la Pituitrina en la Maternidad de Brünn*, «Wien. Klin. Woch.», 1911, N.° 51 an in «Münch. Med. Woch.», 1912. Enero 9, N.° 2, 103.

CAPITULO XV

# ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Los solutos o extractos hipofisiarios producen en inyección venosa un conjunto de síntomas en la esfera del sistema nervioso.

En los cobayos, la inyección subcutánea de 1 $c^3$ de cocimiento al 20 o|o de lóbulo posterior produce una depresión marcada. Al rato, el animal se apelotona en bola con el pelo erizado, no huye o apenas al tocarlo o pellizcarlo; la respiración, acelerada al principio, puede algunas veces ser periódica; luego aparece a menudo una cierta paresia del tren posterior. La inyección venosa produce apnea inicial, broncoespasmo, etc., y luego respiración periódica.

En conejos inyectados con dosis tóxicas o casi tóxicas obsérvanse convulsiones, miosis, descenso de la presión sanguínea y de la respiración. Si el animal no muere, hay luego una depresión intensa, queda acostado e inmóvil y reacciona apenas a las excitaciones. Al atenuarse algo estos síntomas se nota claramente midriasis y parálisis del tren posterior que dura unos 5 o 10 minutos y luego se atenúa. Se ve también a veces respiración periódica. El amodorramiento ulterior es manifiesto.

En los perros, los síntomas son análogos, pero son menores o faltan las convulsiones iniciales.

Todos estos fenómenos, y especialmente en los conejos, hacen la impresión de una acción tóxica convulsivante sobre los centros nerviosos seguida de parálisis ulterior de los mismos.

En qué grado obran la anemia bulbar y la acción tóxica directa no se puede decidir aun.

Sobre las modificaciones de la inervación vasomotriz, cardíaca y respiratoria, central y periférica nos hemos ocupado detalladamente en los capítulos Acción cardiovascular, respiración, músculos lisos, etc., así que daremos aquí sólo un breve resumen.

El efecto cardiovascular de la inyección venosa de hipófisis, descenso inicial de la presión arterial con debilitamiento de los latidos del corazón seguido de un ascenso de la presión por encima de la normal con refuerzo cardíaco considerable, tiene marcada analogía con el efecto que produce la estimulación prolongada del nervio vago. Sin embargo, puede obtenerse, aunque con mayores dosis, y no siempre, en animales vagotomizados bilateralmente (lo que excluye los centros vagales), o atropinizados hasta inexcitabilidad eléctrica del vago (atropinización que paraliza las terminaciones cardíacas vagales). Resulta, pues, de estos experimentos que la acción hipofisiaria es directamente intracardíaca, pero que es reforzada o facilitada por el funcionamiento normal del neumogástrico.

La excitación del vago y del nervio de Cyon resulta menos eficaz después de la inyección hipofisiaria, lo que puede conciliarse lo mismo admitiendo una acción especial sobre los centros nerviosos o una modificación local de los órganos periféricos, corazón y vasos.

La acción depresora arterial inicial no es debida a una vasodilatación periférica. La acción hipertensora de los extractos es debida a una vasoconstricción periférica y se produce en animales con médula seccionada (Salvioli y Carraro, lo que confirmo) o con médula y cerebro destruídos (Lockhart Mummery y L. Symes, Dale, lo que también confirmo). En territorios aislados se obtiene vasoconstricción.

Para investigar la acción sobre los centros vasomotores, Salvioli y Carraro hacían la perfusión de una pata por la arteria femoral y medían la cantidad de líquido salino eferente a su salida de la vena femoral; inyectando extracto hipofisiario en la circulación general, no variaba el rendimiento de la vena femoral. No había, por lo tanto, acción

vasoconstrictora central. Con igual técnica, pero con el bazo, Mac Cord observó alguna dilatación, pero Pilcher y Sollmann no observaron modificaciones importantes. Con la misma técnica pude confirmar estos resultados; escepcionalmente hubo depresión. Con fuerte depresión arterial inicial puede haber constricción de origen central.

Una acción excitante sobre los centros vasomotores produce la inyección intracraneana (Cyon) o raquídea (Houssay), probablemente debida a una estimulación directa de los centros vasomotores.

Los reflejos vasomotores (excitación del ciático) persisten durante la acción del extracto de hipófisis.

La acción sobre los centros de la respiración es bien marcada, hay paro respiratorio inicial, independiente de las modificaciones de la presión y que parece depender de una acción tóxica directa sobre los centros respiratorios; luego comienza nuevamente la respiración que al principio suele ser periódica. En inyección raquídea, el efecto es mucho menos neto.

La excitabilidad de la cuerda del tímpano no aumenta, según Dale, Frankl Hochwart y Frohlich, para producir la secreción salivar de la glándula submaxilar. Esto lo confirmo, añadiendo que disminuye la secreción salivar producida por la pilocarpina.

De la acción sobre los nervios simpáticos se han ocupado varios autores. Según Frankl Hochwart y Frohlich, la inyección intravenosa de pequeñas cantidades de extracto pituitario (Pituitrina Parke Davis Co.) en gatos o perros, a la par que excita los músculos de la vejiga, aumenta la excitabilidad de los nervios vesicales (nervios pelvianos), pertenecientes al sistema nervioso autónomo. La excitabilidad de los nervios vesicales provenientes del simpático (nervios hipogástricos) no se modifica por la inyección de pituitrina. En la mayor parte de los casos, sobre todo en las conejas grávidas o en lactancia, con pequeñas dosis (0.3 a 0.5 cc. de pituitrina), el útero experimenta contracturas violentas, a veces persistentes, con anemia del órgano. Los nervios uterinos simpáticos (nervios hipogástricos) se hacen más sensibles a la acción de las excitaciones farádicas. Con la adrenalina, aún más irritante para el útero, no se observa semejante aumento de excitabilidad. El útero en reposo produce ocasionalmente movimientos expontáneos, después de las inyecciones de pituitrina. Las contracciones uterinas provocadas no se producen paralelamente al aumento de la presión sanguínea y no son debidas a él. La acción se produce casi únicamente después de una primera inyección, resultado análogo al que se observa en los efectos de la hipofisina sobre la circulación. No aumenta la excitabilidad de los nervios pelvianos autónomos erectores del pene en el perro. Tampoco aumenta la del neumogástrico cardíaco, ni la de la cuerda del tímpano (glándula submaxilar), ni la del simpático cervical (pupila). La hipofisina (Pituitrina Parke Davis Co.) actúa, pues, de otra manera que la adrenalina, ya que ésta obra sobre todos los nervios simpáticos. Cuando la primera tiene alguna acción sobre algunos órganos, análoga a la de la segunda, es igual a la de la adrenalina, pero muy atenuada.

G. Bayer y L. Peter averiguaron la acción de la Pituitrina Parke Davis Co. sobre el intestino de conejo, conservado vivo en la solución de Ringer oxigenada, y cuyos movimientos se inscribían por medio de una palanca amplificadora. Por efecto de la pituitrina se observaba una disminución de amplitud de las contracciones rítmicas, que podía llegar, con fuertes dosis, hasta la inhibición completa. Estos fenómenos de inhibición podían durar varios minutos, luego se producían el aumento del tono y el de la amplitud de las contracciones. Procuraron analizar las causas de estos fenómenos, haciendo actuar sinérgicamente, en distintas experiencias, pituitrina con pilocarpina, atropina o nicotina. Admitieron en conclusión que la acción inhibitoria inicial sería producida por irritación del simpático y el punto de acción (punto de ataque) de la pituitrina sería más central que el de la adrenalina. El efecto inhibitorio era enmascarado luego por una acción excitante ulterior sobre los aparatos autónomos (plexos de Auerbach y fibras postganglionares). Las grandes dosis de extracto pueden paralizar los nervios motores peristálticos. Así como el aumento de amplitud se debe al estímulo de los ganglios del plexo de Auerbach, así el aumento del tono muscular, independiente de aquél, es causado por una excitación de los elementos periféricos (con relación al plexo). Los autores hacen observar que en el animal vivo los efectos excitantes sobre el músculo intestinal prevalecen sobre los efectos inhibidores.

He controlado experimentalmente algunas de las determinaciones de Frankl Hochwart y Frohlich. Las contracciones vesicales obtenidas por excitación del tronco común de la primera y segunda raíces sacras anteriores, se producen con menores intensidades de corriente después de inyectar extractos de hipófisis. La excitación del neumogástrico cardíaco resulta menor, así como la de la cuerda del tímpano (no hay aumento de la cantidad de saliva). Pero creo prematuro deducir, como hacen dichos autores, que la hipofisina actúa exclusivamente sobre los órganos pelvianos; convendría ver si aumenta la excitabilidad de los nervios motores gástricos, intestinales, etc., y si así fuera, habría que creer más bien en un aumento de excitabilidad de las fibras lisas o de los ganglios nerviosos viscerales intrínsecos. El punto merece ser estudiado.

Al trabajo de Bayer y Peter puede observarse que siempre cabe manifestar reservas sobre la disociación fisiológica a base de tóxicos.

La miosis observada en el conejo a raíz de las inyecciones hipofisiarias no es contrarrestada o lo es mal por la excitación del simpático cervical.

Bertelli, Falta y Schweeger (1) opinan que la pituitrina infundibular aumenta el tono de los órganos terminales del sistema autónomo.

Backmann (2) ha observado que la inyección hipofisiaria previa no modifica el efecto del nervio esplácnico mayor sobre el riñón.

Para terminar este capítulo, mencionaremos a Bauer (3), quien ha inyectado extracto pituitario en la zona infundibulo-ventricular y observó un descenso térmico que atribuye a una influencia propia de la substancia inyectada (ver "Acción sobre la temperatura").

(1) Bertelli, Falta y Schweeger, *Sobre las relaciones reciprocas de las glándulas de secreción interna*, «Zeistchr. f. Klin. Medizin.», N.º 1910.

(2) Backmann, *Influencia de los extractos tiroideos e hipofisiarios sobre los vasos renales*, «Zeitschr. f. Biol.», 1917, 67. 327-352; citado en «Physiol. Abstr.», 1917, II, Nos. 4 y 5, 269.

(3) Bauer J., *Las relaciones de la hipófisis con la termoregulación*, «Wiener Klin. Woch.», 1913, N.º 2, 85, XXX, «Verhandl Deutsch. Kongress f. inn M.», 1913, 111, «Wiener Mediz. Woch.», 1914; «Münch. Med. Woch.», 1914, N.º 34, 1851.

CAPITULO XVI

# SOBRE LA PRETENDIDA ACCIÓN ANTITOXICA DE LOS EXTRACTOS HIPOFISIARIOS (1)

Muchos autores han supuesto o afirmado que la hipófisis tiene un rol antitóxico semejante al que se atribuye a otras glándulas endócrinas, y apoyan este parecer en presunciones basadas en analogías estructurales o funcionales. El estudio de las modificaciones reaccionales de la glándula a consecuencia de diferentes intoxicaciones experimentales ha suministrado a algunos autores, especialmente a Guerrini (2), fundamentos experimentales para sostener esta opinión.

Es muy sabido que para demostrar la acción de los órganos glandulares, muchos autores estudian la influencia de sus extractos sobre dosis mortales de substancias tóxicas. En otros casos mezclan el tóxico con el órgano fresco e inyectan el macerado total o filtrado. Estas técnicas *in vitro* se alejan demasiado de las condiciones normales de función de los órganos, y tales y tantas son las objeciones que pueden hacérseles, que, en resumen, merecen poquísima o ninguna confianza para ilustrar sobre las condiciones antitóxicas *in vivo*. Lo dicho vale en especial para la mezcla con el órgano mismo, pues a la bien conocida *adsorción*, propiedad puramente física, se debe la atenuación de la toxicidad, por adherencia firme del tóxico a las partículas sólidas. Obra el órgano en este caso exactamente como el carbón animal y bien se comprende que nadie pretenderá que éste desempeña un rol fisiológico normal antitóxico en el organismo.

Según pude demostrar en 1910 (3), la ablación de la hipófisis no hace más sensible la rana a la acción tóxica de la veratrina.

En este trabajo nos hemos de ocupar pura y exclusivamente de la supuesta acción antitóxica de los extractos hipofisiarios en 2 tipos de intoxicaciones, a saber: 1°, intoxicaciones alcalóidicas; 2°, tetania paratiropriva.

## 1°—*Intoxicaciones alcalóidicas*

El primer trabajo al respecto se debe a Delille (4), quien recurrió al método ya empleado por Oppenheim en sus investigaciones sobre la suprarrenal. Preparó macerados de glándula fresca entera y por otra parte soluciones diversos tóxicos (arseniato de potasio, atropina, cianuro de mercurio, estricnina, orinas humanas). "He inyectado, dice, en una primera serie, el extracto mezclado previamente *in vitro* con los tóxicos; en una segunda serie, el extracto y luego el tóxico, o el tóxico y luego el extracto. He obtenido

(1) Trabajo publicado en «La Semana Médica», 30 Noviembre 1916, 559.

(2) Guerrini G., *Sulla funzione dell'ipofisi*. «Lo Sperimentale», 1904. LVIII, 837-842. — *Di una ipertrofia secondaria sperimentale dell'ipofisi*, «Rivista di Patologia nervosa e mentale», Noviembre 1905, p. 516, 530; «Arch. Ital di Biologia», 10 de Mayo de 1906. — *Alcune recenti ricerche sulla funzione dell'ipofisi*. «Archivio di Fisiologia», 1905, p. 348-383. — *Zur die Verrichtungen der Hypophysis*. «Zentrabl. f. Allg. Path. u. Path. Anat.», 15 Marzo de 1905. — *Ipofisi e patologia del ricambio*. «Il Tommasi», 1906, N.° 8. — *Sulle fine modificazioni della struttura di qualche organo nel corso della fatica*. «Archives Italiennes de Biologie.», 1908. — Modificaciones estructurales en intoxicaciones o infecciones señalan entre otros Gemelli, Thaon, Pirrone, Boehncke y Koch, etc.

(3) Houssay B. A., *La hipófisis de la rana*, «Revista de la Universidad de Buenos Aires», 1910, p. 100, y «Argentina Médica», 1910.

(4) Delille A., *La hipófisis y la medicación hipofisiaria*, Tesis de Paris, 1909.

resultados contradictorios y paradojales, y, por lo tanto, completamente negativos". En otra serie de experimentos no ha visto modificaciones séricas (alexina, opsonina, etc.), después de la inyección del extracto hipofisiario. En experimentos que llevé a cabo en 1910 no conseguí modificar la toxicidad de la veratrina y de la estricnina, en ranas, por adición previa de cocimientos o macerado de hipófisis a estos venenos o macerando el tóxico con la glándula fresca. A raíz de las investigaciones de Marañón y Aznar, he realizado en 1914 nuevos experimentos.

Marañón y Aznar (1) afirman que el extracto de la porción infundibular de la hipófisis del comercio, inhibe por completo la acción de la estricnina en cobayos. Así, inyectándoles la dosis mortal de estricnina mezclada con extracto hipofisiario de Burroughs Wellcome, observaron que resistían a la acción letal de la estricnina. La dosis de 1 cm³ de pituitrina evitaba por completo las convulsiones y, por de contado, la muerte, dejando reducida la acción de la estricnina a algunos fenómenos ligerísimos de excitación provocada. El extracto tiroideo, aunque protector, tiene acción inhibitoria menos intensa que la de la pituitrina. El de bazo posee un elevado poder protector. Son ineficaces los extractos de pulmón, riñón, hígado y corazón. Los extractos de suprarrenal son eficaces, pero más lo es la adrenalina. Piensan Marañón y Aznar que para explicar la inmunidad, no basta admitir una vasoconstricción que dificulte la absorción del tóxico, así el extracto de bazo protege y no es vasoconstrictor. Es, pues, preciso admitir que varios órganos poseen una acción neutralizante de los efectos convlusivantes y letales de la estricnina.

### *Experimentos personales en la intoxicación por estricnina*

Hemos realizado experimentos en cobayos inyectando solución acuosa de sulfato neutro de estricnina (Merck), siempre la misma; el extracto hipofisiario era un cocimiento (durante 7 minutos) de lóbulo posterior de glándula de buey al 20 o|o.

### *Experimento 1*

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Cobayo de | 250 gr. | 0.01 est. y aparte 1 c.³ sol. hipóf. | A los 4 minutos | tétano. A los 8 ½ minutos | *muerte* |
| » | 500 » | » » » » » » | » 30 » | » » » 37 » | *muerte.* |
| » | 270 » | » » sola | » » 6 » | » » » 8 » | *muerte.* |
| » | 500 » | » » » » | » » 20 » | » » » 25 » | *muerte.* |

En resumen: dosis muy grande de tóxico, muerte igual de todos los animales.

### *Experimento 2*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Cobayo de | 550 gr. | Solo 1 c.³ sol. hipof. | | Sobrevive. |
| » | 250 » | » » » | | » |
| » | 600 » | 0.0075 estricnina sola | A los 32 minutos | tétano. A los 37 minutos *muerte.* |
| » | 320 » | » » » | » » 15 » | » » 19 » *muerte.* |
| » | 550 » | » » y junto 1 c.³ sol. hipof. | | Sobrevive. |
| » | 320 » | » » » » » » | | » |

Resumen: parece haber acción protectora evidente.

### *Experimento 3*

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Cobayo de | 270 gr. | Solo 1 c.³ sol. hipof. | | Sobrevive. | |
| » | 300 » | 0.005 estricnina sola | A los 12 minutos | tétano. A los 17 minutos | *muerte.* |
| » | 280 » | » » » » | » » 18 » | » » 20 » | *muerte.* |
| » | 310 » | » » 1 c.³ sol. hipof. 2' antes | » 13 » | » » 18 » | *muerte.* |
| » | 290 » | » » » » » juntos | | Sobrevive. | |
| » | 300 » | » » » » » » | » 16 » | » A los 20 minutos | *muerte.* |
| » | 300 » | » » » » » » | » 6 » | » » 9 » | *muerte.* |

Resumen: en un caso acción protectora, en dos nula.

### *Experimento 4*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Cobayo de | 700 gr. | 0.005 estricnina sola | | A las 6 horas *muerte.* |
| » | 600 » | » » en seguida 1 c.³ sol. hipof. | | Sobrevive. |
| » | 700 » | » » junto con » » » | | » |
| » | 650 » | » » solo » » » | | » |

Resumen: parece haber acción protectora.

### *Experimento 5*

| | | | |
|---|---|---|---|
| Cobayo de | 700 gr. | solo 1 c.³ sol. hipof. | Sobrevive. |
| » | 450 » | 0.002 estricnina y » » » | Al día siguiente *muerte.* |
| » | 600 » | » » » » » » | Sobrevive. |
| » | 450 » | » » sola | » |

Resumen: parece que hubo acción desfavorable, pero por lo tarde que se produjo la muerte conviene ser algo reservado. Observar que la dosis de estricnina era subtóxica.

(1) Marañon G. y Aznar C., *Sobre la acción protectora de diferentes extractos contra la estricnina*, «Boletín de la Sociedad Española de Biología», 1913, p. 302.

*Experimento 6*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Cobayo de 300 gr. | | solo 1 c.³ sol. hipof. | Sobrevive. | |
| » 400 » | | » » | » | |
| » 300 » | 0.002 estricnina sola | » | » | |
| » 350 » | » » | junto con 1 c.³ sol. hipof. | » | |
| » 300 » | » » | luego » » » | » | A los 17 minutos *muerte*. |

Resumen: acción desfavorable en un caso. Observar que la dosis de estricnina era subtóxica.

*Experimento 7*

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Cobayo de 520 gr. | 0.0025 estricnina sola | | Sobrevive. | | |
| » 320 » | » » | » | » | | |
| » 435 » | » » | y 1 c.³ sol. hipof. a los 5' | » | | |
| » 460 » | » » | » » » » 10' | » | | |
| » 400 » | » » | » » » » 15' | » | | |
| » 350 » | » » | » » » » 20' | A los 27' tétano. | A los 66' *muerte*. | |
| » 370 » | » junto con | » » » | Sobrevive. | | |
| » 350 » | » » | » » » | A los 15' tétano. | A los 17' *muerte*. | |

Resumen: acción desfavorable en dos casos con dosis subtóxicas.

*Experimento 8*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Cobayo de 300 gr. | 0.002 estricnina sola | | Sobrevive. | |
| » 300 » | » » | y aparte 1 c.³ sol. hipof. | Al día siguiente *muerte*. | |
| » 270 » | » » | » juntos » » » | A los 17' tétano. | A los 20' *muerte*. |
| » 320 » | » » | » » » » » | » » 180 *muerte*. | |

Resumen: acción desfavorable con dosis subtóxicas de estricnina.

*Experimento 9*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Cobayo de 320 gr. | 0.0009 estricnina sola | | Sobrevive. | |
| » 300 » | » » | y luego 1 c.³ sol. hipof. | » | |
| » 300 » | » » | » juntos » » » | A los 48 minutos *muerte*. | |

Resumen: acción desfavorable en un caso, con dosis no tóxicas de estricnina.

El resultado de estos experimentos es, según se ve, francamente paradojal a *prima facie*. Esto acontece amenudo con la estricnina y la morfina, pues entre la dosis mínima límite que puede matar alguna vez y la dosis mortal que mata siempre, hay un margen amplio, por las grandes diferencias de susceptibilidad individual. Para afirmar con seguridad que una substancia es antitóxica, es menester probar que salva a un animal inyectado con la dosis mortal.

En el 1er. experimento, la dosis de estricnina fué siderante y no hubo protección; pero en el 2º, 3º y ° experimentos, con dosis tóxicas que mataban a los testigos, salvaron los animales en que se inyectó el extracto de hipófisis. Con sólo estos experimentos llegaríamos a la conclusión, como se verá luego precipitada, de que las dosis tóxicas de estricnina pueden ser neutralizadas por el extracto de hipófisis.

Pero tenemos resultados contradictorios en los experimentos 5°, 6º, 7º, 8º y 9°, en que sobrevivieron todos los animales inyectados con estricnina sola, y murieron en cambio muchos de aquellos a quienes se inyectó conjuntamente o antes o después el extracto hipofisiario. Lo particular es que en todos estos experimentos las dosis de estricnina eran menores que en los 2º, 3° y 4º experimentos mencionados. Llegaríamos a la conclusión igualmente aventurada, de que las dosis subtóxicas de estricnina se hacen amenudo tóxicas cuando se inyectan conjuntamente con el extracto de hipófisis o un poco antes o después de él.

Como se ve, es necesario hacer muchos experimentos y estar muy habituado para no cometer errores. Constantemente se publican trabajos atribuyendo erróneamente poder antitóxico a substancias que no lo tienen.

Acerca de los síntomas de los animales inyectados con extracto hipofisiario, sólo había, muy poco después de la inyección, un marcado abatimiento, se apelotonaban en bola ,con el pelo erizado, estaban apáticos y no huían casi al pellizcarlos; luego todo iba atenuándose poco a poco. Todos los inyectados con estricnina, aun los que han sobrevivido, tuvieron excitación creciente, exageración de los reflejos y de las reacciones a estímulos exteriores; más tarde, una rigidez progresiva, algunas pequeñas convulsiones al moverse, y por fin, los que murieron, llegaban al tétano, después de lo cual sobrevenía la muerte. Los intoxicados por estricnina e inyectados con hipófisis, tenían síntomas diferentes, según el momento de la segunda inyección; haciéndolas juntas o casi juntas, había por pocos minutos abatimiento, la postura en bola con el pelo erizado, pero luego aparecía la sintomatología de la estricnina. En cuanto a las convulsiones de los que murieron, fueron en general iguales a las de los inyectados con estricnina sola; pero en algunos hubo diferencia, las convulsiones fueron menores y algo más discontinuas.

Para explicar la atenuación o la inhibición del efecto convulsivante de la estricnina que produce a veces el extracto de hipófisis, puede suponerse que se debe a su acción depresora especial sobre el sistema nervioso.

En los cobayos inyectados con dosis subtóxica de estricnina y con extracto hipofisiario y que murieron, hallamos los pulmones intensamente congestionados, rojo-violáceos o negruzcos, con equimosis subpleurales y con edema pulmonar. Algunos de estos cobayos arrojaron al morir espuma sanguinolenta por la boca. Acerca del mecanismo de estas lesiones y del grado de intervención del extracto hipofisiario en su producción, no es posible dar mayores informaciones. Recordemos tan solo la acción del extracto hipofisiario sobre los vasos pulmonares.

Nuestros experimentos, como se comprende, contradicen formalmente las conclusiones de Marañón y Aznar, y no hablan en favor de un poder neutralizante especial de los extractos de hipófisis.

*Experimentos personales en la intoxicación morfínica*

En julio, agosto y septiembre del año pasado realizamos una serie de investigaciones experimentales, cuyo resumen ha sido publicado por el doctor D. Iraeta (1).

Comprobamos primeramente que la dosis mortal de clorhidrato de morfiña era de 0 gr. 0005 para la cobaya preñada o no preñada.

*Toxicidad de la morfina en cobayas no preñadas*

*(Solución de clorhidrato de morfina al 5 %)*

| Peso del animal | Dosis de cl. de morfina inyectada | Dosis de cl. de morfina por gr. | Sobrevive | Muere | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| 400 | 0 gr. 08 | 0 gr. 0002 | sobrevive | — | — |
| 420 | 0 » 12 | 0 » 0003 | — | a la noche | — |
| 550 | 0 » 16 | 0 » 0003 | sobrevive | — | — |
| 520 | 0 » 21 | 0 » 0004 | » | — | — |
| 600 | 0 » 24 | 0 » 0004 | » | — | Síntomas intensos de intoxicación |
| 400 | 0 » 20 | 0 » 0005 | — | a la noche | — |
| 450 | 0 » 25 | 0 » 00055 | — | a las 6 h. 16' | — |
| 470 | 0 » 28 | 0 » 0006 | — | a la mañana siguiente | — |
| 225 | 0 » 13 | 0 » 0006 | — | a las 8 horas | — |
| 400 | 0 » 28 | 0 » 0007 | — | a las 3 h. 20' | — |

La dosis tóxica puede fijarse en 0 gr. 0005 por gramo.

En otra serie de experimentos comprobamos que la toxicidad de la morfina no era modificada por la adición de cocimiento del lóbulo posterior de hipófisis bovina.

*Toxicidad de la morfina asociada al cocimiento del lóbulo posterior de hipófisis bovina, al 20 % en cobayas no grávidas*

| Peso del animal | Dosis de cl. de morfina inyectada | Dosis de cl. de morfina por gr. de peso del animal | Dosis de cocimiento hipofisiario | Sobrevive | Muere |
|---|---|---|---|---|---|
| 270 | 0 gr. 11 | 0 gr. 0004 | 0 c.³ 2 | sobrevive | — |
| 270 | 0 » 11 | 0 » 0004 | 0 » 2 | » | — |
| 400 | 0 » 16 | 0 » 0004 | 0 » 2 | » | — |
| 360 | 0 » 15 | 0 » 0005 | 0 » 2 | — | a la noche |
| 360 | 0 » 18 | 0 » 0005 | 0 » 2 | — | » |
| 220 | 0 » 13 | 0 » 0006 | 0 » 2 | — | a las 5 h. 48' |

*Testigos*

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 270 | 0 gr. 11 | 0 gr. 0004 | — | sobrevive | — |
| 300 | 0 » 15 | 0 » 0005 | — | » | — |
| 225 | 0 » 13 | 0 » 0006 | — | — | a las 8 h. |

(1) Iraeta D., *Los analgésicos en el parto*, «Revista de la Asociación Médica Argentina», 1916.

Pudimos comprobar también que la inyección de morfina asociada a las soluciones de hipófisis, en las proporciones indicadas por el profesor Cantón, enmascara completamente la acción de esta última. Inyectando también Partoanalgia, por vía venosa en perros, obtuvimos el mismo gráfico de presión arterial que inyectando morfina sola. En el útero de coneja, el efecto fué también igual al de la morfina pura. Con exófago aislado de sapo, la relajación fué idéntica.

Ante los resultados tan claros del cuadro anterior no creíamos necesario repetir los experimentos; pero a raíz de una reciente publicación del Prof. Cantón (1), juzgamos oportuno realizar nuevas investigaciones que hemos efectuado en palomas y cobayos con un resultado que contradice terminantemente a la idea de una pretendida acción antitóxica.

Antes de publicar nuestros protocolos, debemos hacer una crítica del trabajo que sirvió al Dr. Cantón para hacer aquella afirmación.

Se trata de un trabajo del Dr. Thomas Mariante (2). Los experimentos en conejos son muy deficientes y el único experimento en perros dista mucho de ser irreprochable. Es elemental que para hacer comparaciones de dosis tóxicas deben tomarse animales de peso idéntico, pues se sabe que la dosis por kilogramo o por gramo, que es la unidad tóxica, no llega a duplicarse para un animal de doble peso.

Las dosis mortales por gramo son simples datos medios para pesos medios de animales. En el experimento de Mariante se inyectó 0 gr. 5314 de morfina, intraperitoneal, en 26 cc. 27 de Partoanalgia a un perro de un mes, de 2450 gr. de peso; el testigo, que pesaba 6500 gr., recibió 0 gr. 21 por kilogramo, introperitoneal; es decir, ya que pesaba casi tres veces más, una dosis mucho mayor, 1 gramo 365 de clorhidrato de morfina (cuya concentración no se indica a pesar de ser un dato esencial). Pero más que discutir este experimento solitario y defectuoso, veamos los resultados que hemos obtenido.

Los experimentos que siguen, hechos en forma metódica, desvanecerán, a nuestro juicio, todas las dudas, y demostrarán que las soluciones hipofisiarias no modifican la toxicidad de la morfina.

*Toxicidad de la morfina en palomas*

*Inyección de morfina (clorhidrato) en solución al 5 °/₀ en el músculo pectoral*

| Peso de la paloma | Dosis total de morfina | Dosis por gramo de animal | Resultado |
|---|---|---|---|
| 320 | 0.0640 | 0.0002 | Vive |
| 290 | 0.058 | 0.0002 | » |
| 310 | 0.093 | 0.0003 | » |
| 305 | 0.0915 | 0.0003 | » |
| 310 | 0.124 | 0.0004 | » |
| 305 | 0.122 | 0.0004 | » |
| 290 | 0.145 | 0.0005 | » |
| 385 | 0.1925 | 0.0005 | » |
| 315 | 0.1575 | 0.0005 | *Muerte en la noche* |
| 320 | 0.192 | 0.0006 | » |
| 295 | 0.177 | 0.0006 | Vive |
| 290 | 0.174 | 0.0006 | » |
| 270 | 0.189 | 0.0007 | Muerte en 2 horas |
| 315 | 0.2205 | 0.0007 | » » 3 » y 20' |

Encontrada así la dosis mortal de 0 gr. 0007 por gramo de paloma en inyección intramuscular pectoral y en animales de unos 300 grs., procedimos al experimento definitivo siguiente: Inyectamos a algunos animales con esa dosis de morfina; otros recibían mezcladas la morfina y el macerado de hipófisis entera, un tercer grupo de animales testigos recibían únicamente macerado de hipófisis. El macerado de hipófisis fué hecho con glándulas vacunas enteras, que a las 7 horas de la matanza eran pulpadas finamente, maceradas en 5 veces su peso de solución salada fisiológica; después de 2 horas de maceración a la temperatura ambiente se centrifugaba, empleándose el líquido lechoso y rosado, fuertemente activo. Las inyecciones fueron hechas alrededor de las 4 de la tarde.

(1) «La Prensa Médica Argentina», Octubre 10 de 1916, N.° 13.
(2) Tesis de Porto Alegre, 1916.

*Toxicidad de la morfina asociada al macerado fresco al 20 % de hipófisis entera de buey*

| Peso de la paloma | Dosis total de morfina | Dosis por gramo de animal | Dosis de macerado de hipófisis al 20 % | Resultados |
|---|---|---|---|---|
| 310 | 0.217 | 0.0007 | — | *Muerte en 1 hora y 52'* |
| 300 | 0.21 | 0.0007 | — | Vive |
| 330 | 0.231 | 0.0007 | 4 c.³ | *Muerte en 35 minutos* |
| 310 | 0.217 | 0.0007 | 2 » | *Muerte en la noche* |
| 300 | 0.21 | 0.0007 | 1 » | *Muerte en 45 minutos* |
| 295 | 0.2065 | 0.0007 | 1 » | *Muerte en la noche* |
| 280 | 0.1960 | 0.0007 | 0.5 » | *Muerte en 1 hora y 10'* |
| 285 | 0.1995 | 0.0007 | 0.4 » | Vive |
| 295 | 0.2065 | 0.0007 | 0.2 » | *Muerte en 43 minutos* |
| 245 | — | — | 4 » | Vive |
| 220 | — | — | 2 » | » |
| 245 | — | — | 1 » | » |

Al mismo tiempo hicimos nuevos experimentos en cobayos, cuyos resultados prueban también acabadamente y sin dejar lugar a dudas que los extractos hipofisiarios no disminuyen la toxicidad de la morfina.

En los primeros lotes se inyectaron los siguientes testigos:

Cobayo de 400 gr. inyectado con 4 cm³ de macerado de hipófisis al 20 o|o, vive.

*Inyectados solamente con clorhidrato de morfina al 5 %*

| Peso del animal | Cantidad de morfina inyectada | Equivale por gramo de animal a | Resultado |
|---|---|---|---|
| 750 | 0.30 | 0.0004 | Muere a los 7 días |
| 557 | 0.223 | » | Vive |
| 555 | 0.22 | » | » |
| 460 | 0.184 | » | » |
| 650 | 0.325 | 0.0005 | Muere a las 24 horas |
| 400 | 0.20 | » | » en la noche |
| 450 | 0.225 | » | Vive |
| 480 | 0.24 | » | Muere a las 24 horas y 10' |
| 500 | 0.25 | » | » a las 3 horas y media |
| 620 | 0.372 | 0.0006 | » a los 3 días |
| 420 | 0.252 | » | » a las 3 horas |
| 720 | 0.432 | » | » a las 5 horas |

Después de estas pruebas hicimos el experimento definitivo:

*Inyectados bajo la piel el mismo día con la misma solución de clorhidrato de morfina al 5 %, mezclada con macerado de hipófisis entera bovina al 20 %*

| Peso del animal | Cantidad de morfina inyectada | Equivale por gramo de animal a | Cantidad de macerado de hipófisis inyectada | Resultado |
|---|---|---|---|---|
| 520 | 0.26 | 0.0005 | 4 | Muere en la noche |
| 500 | 0.25 | » | 2 | » a las 3 horas |
| 400 | 0.20 | » | 1 | » en la noche |
| 450 | 0.225 | » | 0.5 | » a las 6 horas |

El macerado de hipófisis fué hecho con glándulas bovinas, a las 4 horas de la matanza, pulpándolas por enérgica trituración y dejándolas en contacto con solución salada fisiológica durante una hora, centrifugando luego. El líquido centrifugado era lechoso y muy activo.

2º—*Influencia sobre la tetania paratiropriva.*

Sabido es que de las varias teorías que pretenden explicar la tetania paratiropriva goza hoy de favor preferente la que la considera como el resultado de una intoxicación.

Ott y Scott, en 1909 (1), inyectando extracto hipofisiario (0,6 a 1,20) bajo la piel de gran número de gatos paratiroprivos en tetania, observaron que ésta se calmaba. En tres horas desaparecían el tambaleo y la rigidez, reemplazaba al temblor la calma, el animal dejaba de andar como un gato que teme mojarse las patas, actitud que es característica de la tetania en el gato. La cabeza, usualmente abatida, se erguía, el cuerpo se ponía blando y ágil. Esta sedación duraba 24 horas, luego reanudábase la tetania. En ningún caso pudo impedirse la muerte, repitiendo la medicación hipofisiaria.

En inyección venosa, los resultados fueron análogos, pero menos satisfactorios que por la vía subcutánea. La acción sedante no se debe a las sales de calcio, ni a presuntas combinaciones cálcicas del extracto hipofisiario. En efecto, calcinado durante dos horas, y redisueltas las cenizas en agua destilada, su inyección venosa o subcutánea no produce más la acción sedante en la tetania paratiropriva. Hay que admitir que la acción sedante es debida a una substancia orgánica.

Esta substancia existe en la pituitrina, extracto ácido de la parte infundibular; en dosis de 4 a 28 $cm^3$, subcutáneas, este medicamento obra rápidamente sobre la tetania, pero su acción es más fugaz que la del extracto total. Sin embargo, puede deducirse que el lóbulo infundibular contiene el principio activo que actúa sobre la tetania paratiropriva. Como preparado mejor para uso terapéutico, aconsejan el extracto infundibular de Burroughs Wellcome, tres veces diarias.

La acción sedante de los extractos pituitarios ha sido confirmada en perros por A. J. Carlson y C. Jacobson (2). En dos perros en tetania de mediana gravedad, han visto que la inyección venosa provocaba inmediatamente un aumento pasajero de los síntomas, seguido de su desaparición en menos de diez minutos.

La acción sedante de los extractos hipofisiarios en la tetania parece, pues, bien establecida, dice Morel (3). Pero si consideramos que se obtiene igual o mayor sedación con' 1º, la medicación mineral (sales de Ca, Sr. Mg., etc.); 2º, los productos orgánicos (tiroides, timo, páncreas, testículo, adrenalina, iodotirina); 3º, las soluciones hipertónicas (glucosa, cloruro de sodio); 4º, las albúminas; 5º, el nitrito de amilo; 6º, la estimulación del cabo periférico del neumogástrico cortado, se llega a la conclusión de que la opoterapia hipofisiaria no es una medicación específica del estado paratiroprivo.

En el hombre, Pal (4) observó un caso de tetania grave en un chico, en que desapareció la tetania en 24 horas con pituitrina y en que otros síntomas desaparecieron.

Añadiremos a título documentario y sin prejuzgar sobre el valor del método empleado, que con el método de Abderhalden, según J. Urechia y A. Popeia (5), el suero de los animales en tetania experimental da reacción negativa con la hipofisina.

Desde 1911 hemos procurado comprobar si la administración de hipófisis atenuaba o hacía cesar la tetania.

Los primeros experimentos fueron por vía bucal y comprenden 3 series:

La primera, observada con nuestro alumno V. L., Massa, comprendía 6 perros tiroparatiroprivos, 2 murieron a los 2 días de la operación. De los 4 restantes, 2 recibían 2, 3 o 4 tiroides de carnero diarias, 2 recibían 2 o 3 hipófisis frescas de buey. De los que ingerían tiroides, en uno se atenuó la tetania y murió por caquexia progresiva a los 41 días; en el otro, la atenuación fué mínima, si la hubo, y murió a los 11 días. De los que ingerían hipófisis, 1 murió a los 9 días, el otro a los 17 días, y no hubo atenuación en ninguno de ellos.

Las otras 2 series comprendían 8 perros paratiroprivos cada una. 2 quedaron sin tratamiento, 2 ingirieron diariamente 2-4 hipófisis frescas de buey, 2 el lóbulo anterior solo, 2 el lóbulo posterior. No hubo diferencia en cuanto a los síntomas y al tiempo de supervivencia.

Por vía subcutánea experimentamos en 2 series de 4 perros: 1 no era tratado, a otro inyectamos diariamente el macerado fresco de una glándula entera de buey, a otro diariamente el macerado fresco de un lóbulo anterior, a otro diariamente el macerado fresco de un lóbulo posterior en solución fisiológica y no filtrados. No se evitó la tetania, hubo muchas veces atenuación franca, pero inconstante, con glándula entera y lóbulo posterior, pero la muerte sobrevino en el plazo habitual.

(1) Ott I. y Scott J. C., *Acción de la hipófisis de los mamíferos sobre la tetania consecutiva a la paratiroidectomía y sobre la pupila*, «New York Medic. Journ.», 19 Diciembre 1908, N.º 1568. p. 1180. — *Acción de los extractos glandulares sobre la tetania consecutiva a la paratiroidectomía*. «New York Medic. Journ.», 1909, N.º 1603; p. 359. — *¿Que preparación de pituitaria es la mejor para emplearse en la tetania?* «New York and Philadelphia Medic. Journ.», 17 Diciembre 1910. — Ott J., Internal secretions, 1910, E. D. Vogel, edit,, Easton P. A.

(2) Carlson A. J. y Jacobson Cl., *Ulteriores estudios sobre la naturaleza de la tetania paratiroidea*, «American Journ. of Physiol.», 1911, 28, N.º 3, p. 133.

(3) Morel L., «Les parathyroides»; 1912, A. Hermann, editor.

(4) Pal J., *Sobre la acción de los extractos de hipófisis en las tireosis*, «Deut. Med. Woch.», Berlín, 1915. xii. 1537.

(5) Urechia J. y Popeia A., *El método de Abderhalden en los animales en tetania experimental*, «C. r. Soc. Biol.», nov. 1913, 591.

Por vía venosa hicimos varios experimentos en cuatro perros, ya en tetania declarada. Con macerado de lóbulo anterior no obtuvimos resultados, con el de glándula entera y el de lóbulo posterior había una fuerte exageración de las convulsiones, que cesaba a los 2-4 minutos; quedaba luego el animal deprimido y sin tetania por unas horas o hasta el día siguiente. Con cocimiento de lóbulo posterior, desalbuminado por acetato de plomo, obtuvimos también una exaltación primero y después una atenuación de la tetania. No se alargó la vida en ninguno de los animales, por más que se reinyectaban en cuanto volvía la tetania.

Estos resultados, pues, permiten deducir: que los extractos de lóbulo posterior de la hipófisis, administrados por vía venosa o subcutánea, atenúan la tetania paratiropriva sin alargar la vida. Por vía venosa, al efecto sedante le precede una exaltación breve de la tetania, inmediata a la inyección.

En cuanto a la manera cómo obran los extractos pituitarios, conviene recordar que en seguida de ser inyectados en las venas de un perro sano, producen un período cortísimo de excitación, traducido por algunas respiraciones profundas, breve elevación de presión, a veces movimientos; sigue luego un período largo de depresión, demostrado por la hipotensión, la apnea u oligopnea, la quietud y abatimiento de los animales. Es lógico imaginar que la inyección venosa produzca los mismos síntomas a los perros en tetania, excitándolos primero, produciendo aumento de convulsiones. A esta excitación fugaz sigue una depresión prolongada, con menor excitabilidad nerviosa.

No hay razones para admitir, como observa juiciosamente Morel, una acción antitóxica específica. Tampoco se ha demostrado que haya neutralización de tóxicos. La atenuación de la tetania paratiropriva por la inyección de los extractos de hipófisis, no pueden en manera alguna, y en buena lógica, invocarse como una demostración o presunción de ls relaciones funcionales entre ambas glándulas.

*Conclusiones*

Los extractos hipofisiarios no tienen propiedades antitóxicas respecto de la veratrina, estricnina y morfina.

Producen una breve exacerbación y una prolongada sedación de la tetania paratiropriva, al igual de muchas substancias, pero no alargan la vida ni permiten la supervivencia. La sedación anotada no es específica.

CAPITULO XVII

# FISIOLOGÍA COMPARADA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LA HIPÓFISIS (1)

La investigación de la acción de los extractos de la hipófisis de diferentes especies animales presenta un interés especial, para dilucidar si las propiedades fisiológicas de los extractos de las glándulas pituitarias de los mamíferos existen también en los extractos de las glándulas pituitarias de otros vertebrados. Si bien no está demostrado que en el animal vivo las substancias activas de los extractos sean segregadas y vertidas a la sangre o linfa o líquido céfalorraquídeo, sin embargo la existencia de estas substancias (las mismas o muy parecidas, como vemos) en todas las especies, hacen suponer que su presencia esté íntimamente ligada a la fisiología de esta glándula. Es difícil substraerse a la idea de que deben representar o bien substancias importantes necesarias o útiles para el funcionamiento de la glándula, o bien productos de su actividad funcional específica, pues recordemos que ningún tejido del organismo tiene análogas propiedades fisiológicas.

La fisiología comparada estudia las funciones de los sistemas, aparatos u órganos, observándolas y analizándolas a medida que se van manifestando desde sus formas más simples, y permite relacionarlas con los substratums anatómicos y seguir así paralelamente la diferenciación anatómica y funcional. Estudia también los substratums químicos, y y la progresiva complicación y correlación de las funciones.

El nacimiento y evolución de las funciones, es decir su *fisiogenia*, comprende en realidad dos ramas fundamentales: la *filofisiogenia* o fisiología comparada que las explora en la escala zoológica, y la *ontofisiogenia*, que investiga la evolución embrionario-fetal de las funciones (2).

En general, se aplica sólo a esta última el nombre de fisiogenia.

De ser realmente las substancias activas hipofisiarias un producto funcional de la glándula, este capítulo sería verdaderamente de fisiología comparada, ya que estudiaría una función glandular en la serie zoológica. En tal caso, sería éste un capítulo de *filofisiogenia* de esta función glandular.

Sobre la ontofisiogenia de dicha substancia no he podido hacer ni en 1911 ni ahora ninguna exploración por no haber podido conseguir material adecuado. Ultimamente se han realizado algunas investigaciones al respecto, Schlimpert (3) encontró que había ya "*hipofisina*" en la hipófisis del embrión de vaca de 10 semanas, y también en la hipófisis del feto humano de 6 meses.

Mc Cord (4) comprobó que en las hipófisis bovinas de embriones de 7 a 8 semanas no había substancia ocitócica (investigada según el método de Roth y comparando con his-

(1) La parte más importante de este artículo ha sido hecha en colaboración con L. Giusti y R. Lahille y publicada en la «Revista del Círculo Médico Argentino y Centro Estudiantes de Medicina», Marzo 1912, N.º 127, p. 257. — La parte que se refiere a acción sobre la glándula mamaria ha sido estudiada detalladamente en el capítulo correspondiente, donde se hallará la bibliografía pertinente.

(2) Houssay B. A., *La hipófisis de rana*, «Argentina Médica», 1910, «Revista de la Universidad», 1910, p. 89.

(3) Schlimpert, *Investigaciones experimentales sobre la fisiología de la hipófisis*, in «Münch. Mediz. Wochensch.», 1913, p. 1291.

(4) Mc Cord C. P., *Existencia de epinefrina y Pituitrina en las glándulas pituitaria y suprarrenal fetal*, «Journ. of Biol. Chemistry», 1915, XXIII, 435.

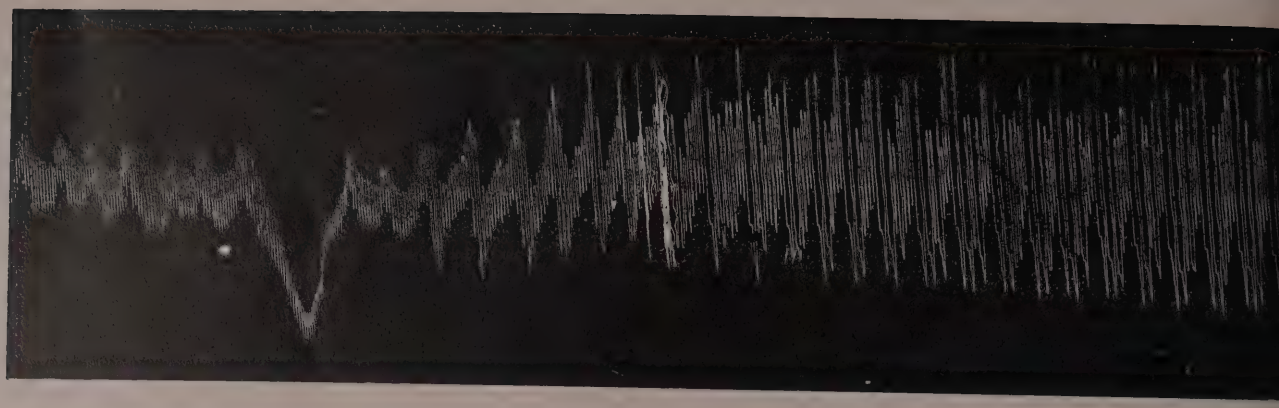


Fig. 156 — Presión carotídea. Perro 13 kgr. cloralosado; inyección venosa del cocimiento desalbuminado, etc., de 10 hipófisis enteras de gallina en 10 c.³ de solución fisiológica.

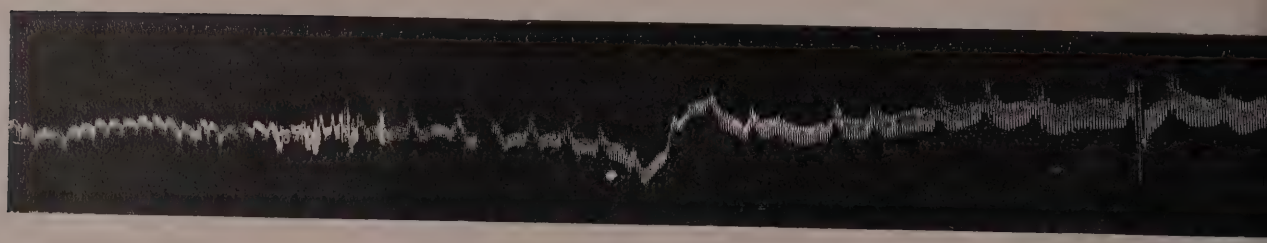


Fig. 157 — Presión carotídea. Perro 4.500 gr. cloralosado; 1.ª inyección: venosa del macerado de 6 sacos vasculares de corvina en 10 c.³ de suero fisiológico; 2.ª inyección: venosa del macerado de 5 hipófisis de corvina en 10 c.³ de suero fisiológico.

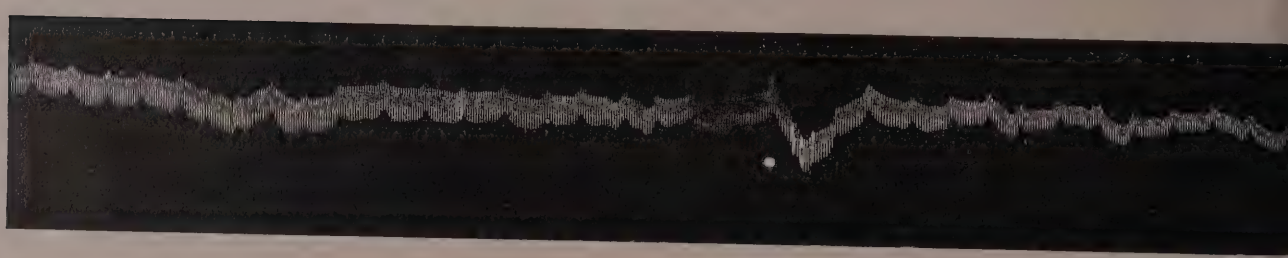


Fig. 158 – Presión carotídea. Perra 4 kgr., cloralosada; 1.ª inyección: venosa del macerado de 6 sacos vasculares de corvina en 5 c.³ de solución fisiológica; 2.ª inyección venosa del macerado de 6 lóbulos ópticos en 7 c.³ de solución fisiológica.

tamina), pero no se reconocía bien la glándula; a las 9 semanas había substancia activa, proporcionalmente más que en el adulto. Lewis (1) demostró que había acción presora en la glándula de fetos de cerdo de 125 mm., de 9 1|2 á 10 semanas, y que existía suficiente cantidad en el feto de 175 mm. para que pareciera probable que ya estuviera independizado de la secreción de la hipófisis materna. Fenger afirma que en los animales jóvenes el lóbulo posterior tiene una acción muy ligeramente mayor que en el adulto.

Aunque la cuestión no ha sido encarada como lo hacemos aquí, existen, sin embargo, estudios que tienen relación con nuestro tema.

Si la acción de los extractos de hipófisis de los mamíferos ha sido estudiada repetidas veces, en cambio en los vertebrados inferiores las investigaciones han sido escasas.

Osborne y Vincent (2) en 1900, hallaron "que el decocto salino del cuerpo pituitario de peces telósteos (*Gadus morrhua* y otras especies) produce efectos idénticos a los que se obtienen con la glándula de los mamíferos, esto es, un marcado aumento de presión con la primera inyección y una caída neta en las siguientes. Es probable que el cuerpo pituitario es funcionalmente el mismo al través del reino de los vertebrados."

Schafer y Herring (3) comprobaron que los extractos de hipófisis de los mamíferos producían un efecto diurético inmediato.

P. T. Herring (4) en 1908, verificó "que los extractos del lóbulo posterior hipofisiario de las aves (gallina) y de los peces óseos (*Gadus morrhua, Molva vulgaris, Zeus faber*) tienen una acción semejante a la de los extractos del lóbulo posterior hipofisiario de los mamíferos, es decir, que producen el aumento de la presión sanguínea, la dilatación renal y diuresis". "El principio activo es probablemente segregado por las células epiteliales de la parte intermedia, pero probablemente las células ependiamiarias tienen también una función secretoria. Es todavía más probable que los cuerpos hialinos que se encuentran en el lóbulo posterior sean producidos en las células de la parte intermedia y emigren luego hasta el ventrículo cerebral medio donde son derramados. No está dilucidado si esta substancia hialina encierra o nó el principio activo.

El cuerpo pituitario de los elasmobranquios difiere por su estructura del de los peces óseos. En aquellos el lóbulo posterior falta o es rudimentario. El extracto del cuerpo pituitario de los elasmobranquios no tiene actividad fisiológica.

Los extractos de lóbulo anterior y los del saco vascular son inactivos.

En mi estudio sobre la hipófisis de la rana (1910) he comprobado, entre otras cosas, que el extracto hipofisiario contiene una substancia que aumenta la presión arterial y que acrecienta la energía sistólica. La fatiga se produce más pronto en las ranas hipofisectomizadas; el extracto de hipófisis de rana restaura al músculo estriado fatigado permitiéndole trabajar aún.

Mackenzie (5), a raíz de su estudio con Schafer sobre la acción galactógoga de los extractos de la hipófisis de los mamíferos, pudo demostrar esa misma acción en los extractos de hipófisis de gallina.

En el estudio que publiqué en Marzo de 1912 con Giusti y R. Lahille (6) investigamos las propiedades fisiológicas de los extractos de la hipófisis de 34 especies diferentes de vertebrados, y encontramos que eran activas todas ellas, menos las de los peces cartilaginosos (rayacazón). No entro por ahora en mayores detalles sobre aquel trabajo, ya que está íntegramente reproducido en el presente, no habiéndole agregado ahora más que lo referente a las propiedades galactógogas.

Herring (7) en nuevos trabajos amplió sus primeras investigaciones. Los extractos de la hipófisis de los ciclóstomos (*Petromyzón fluviatilis, Myxine glutinosa*), contenían poca o ninguna substancia activa. Los extractos de hipófisis de raya (*Raia batis* y *Raia clavata*) aunque no modificaban la presión ni la diuresis, ni el volumen renal, eran sin embargo fuertemente galactógogos. El de *Raia clavata* contraía al útero de rata. Estos animales no tienen lóbulo posterior.

Los extractos de hipofisis de bacalao fueron hechos con diferentes porciones de la

(1) Lewis D., *Aparición de la substancia presora en la pituitaria fetal*, «The Journ. of Experim. Medicine», New York. 1916, xxiii, 677.

(2) Osborne W. A. y Vincent S., *Contribución al estudio del cuerpo pituitario*, «British Medical Journal», Marzo 3, 1900, p. 502.

(3) Schafer y Herring, *La acción del extracto pituitario sobre el riñón*, «Phil. Trans. Biolog.», cxcix, Mayo 1906.

(4) Herring P. T., *Contribución a la fisiología comparada del cuerpo pituitario*, «Quarterly Journal of experimental Physiology.», 1908, 1, N.º 3, p. 261.

(5) Mackenzie K., *Investigación experimental sobre el mecanismo de la secreción láctea, con especial referencia a la acción de los extractos animales*, «Quarterly Journal ef Experimental Physiology», 1911 vi; N.º 4, 305.

(6) Houssay B. A., Giusti L. y Lahille R., *Fisiología comparada del principio activo hipertensor y leiomiocinético de la hipófisis*, «Revista del Círculo Médico Argentino y Centro Estudiantes de Medicina», Marzo de 1912, N.º 127, p. 257.

(7) Herring P. T., *Ulteriores observaciones sobre la anatomía y fisiología del cuerpo pituitario*, «Quarterly Journal of Experimental Physiology», 1913, vi, N.º 2, 73. — *El origen del material activo del lóbulo posterior del cuerpo pituitario*, Ibid. 1914, viii, 245.

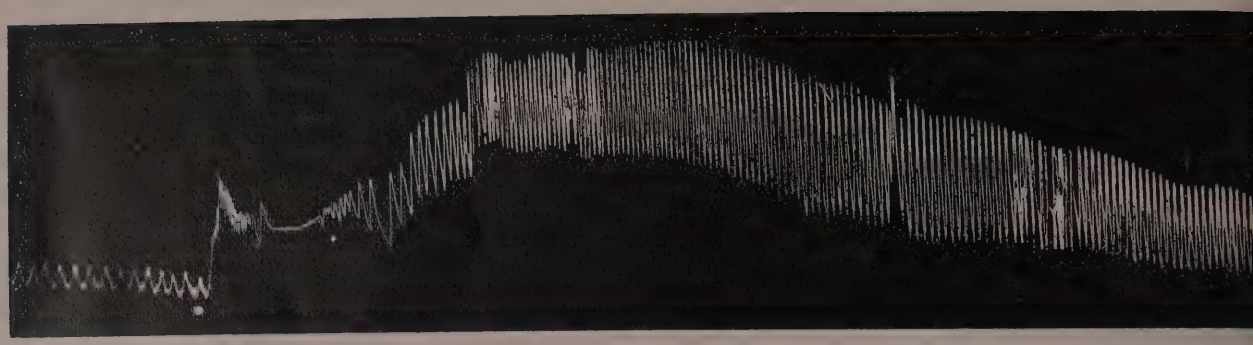


Fig. 159 — Presión carotídea. Perro 3900 gr., cloralosado; inyección venosa del principio activo de 1/2 hipófisis humana (de 0.50 gr. cgr. de peso), disuelto en solución salina isotónica.

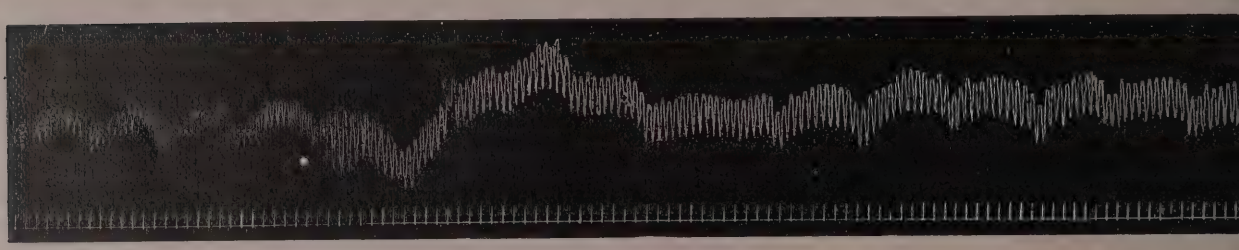


Fig. 160 — Presión carotídea. Perro 4 kgr., cloralosado; inyección del cocimiento desalbuminado de 8 hipófisis de rana *(Leptodactylus ocellatus)* redisuelto en 6 c.³ de líquido de Locke.

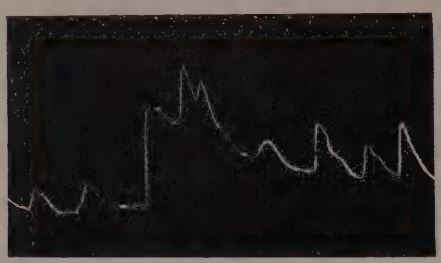


Fig. 161 — Contracciones del exófago aislado de un sapo. — En el punto marcado se baña con el macerado de 3 hipófisis de rana *(Leptodactylus ocellatus)* en 5 c.³ de sol. salina isotónica (0,7 %).

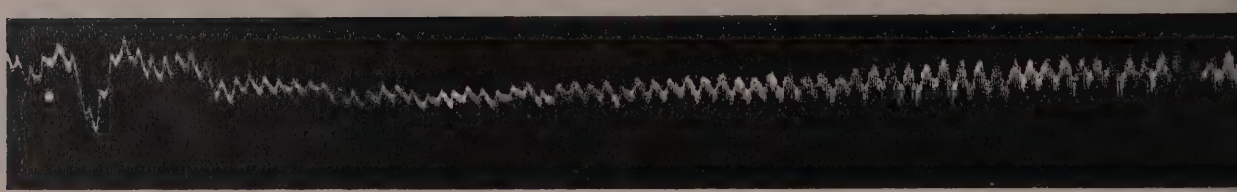


Fig. 162 — Presión carotídea. Perro 7 kgr., cloralosado; inyección venosa del macerado de 5 hipófisis de merluza en 6 c.³ de suero fisiológico. — En la continuación de este gráfico la presión fué subiendo y las pulsaciones cardíacas se hicieron cada vez más raras y más fuertes.

misma, el lóbulo anterior (partes cromófobas o cromófilas) resultó inactivo sobre el volumen renal y la secreción de orina, la parte cromófila produjo algún aumento de la presión y una fortísima acción excitante sobre la glándula mamaria; el lóbulo posterior con su parte cromofoba unida resultó más fuertemente activo en todo sentido. Los extractos de hipófisis entera de rana o de su parte nerviosa, elevaron la presión y aumentaron el volumen renal, la parte glandular resultó inactiva, la acción sobre la glándula mamaria no se investigó. Los extractos de hipófisis de tortuga aumentaron la presión, el volumen renal, débilmente la cantidad de orina. Confirma sus anteriores conclusiones en lo referente a los extractos de hipófisis de aves. Herring deduce de estos experimentos: que los extractos del lóbulo epitelial no contienen nunca los principios activos del lóbulo posterior de la hipófisis de los mamíferos. Que el hormón mamario parece ser distinto y no idéntico a los principios activos del lóbulo nervioso, ya que existe en la parte glandular cromófila de la hipófisis de bacalao y en la hipófisis de raya, que no tienen, sin embargo, acción neta sobre la diuresis, volumen renal y presión arterial.

El hormón (1) producido en el lóbulo epitelial, se almacena en la parte nerviosa donde es abundante. La parte nerviosa de todos los vertebrados, con dudosa excepción de los ciclóstomos, contiene principios activos semejantes a los que se hallan en el lóbulo posterior de la hipófisis de los mamíferos, con simples diferencias de grado.

En algunos experimentos que en 1913 realizamos con los doctores Maag y Giusti, y otros que he publicado el año pasado (2) hemos buscado la acción de los solutos de las hipófisis de diferentes animales sobre la secreción láctea. En el presente capítulo detallaremos estas investigaciones.

## *Investigaciones personales*

En nuestras investigaciones procedimos de la manera siguiente: primero comprobamos la acción de los macerados y decoctos de una o varias hipófisis del animal estudiado; luego la buscábamos nuevamente después de eliminar los proteicos con subacetato de plomo, y al exceso de plomo por S $H^2$ ó $SO^4$ $H^2$ (cuando empleamos S $H^2$ se evaporaba en el vacío y se redisolvía). En todos los casos las soluciones eran neutralizadas e isotonizadas.

A falta de reactivos químicos caracterizados empleados como reactivos biológicos: 1º examen de las modificaciones de la presión arterial en perros o conejos; 2º pletismograma renal e investigación de la diuresis; 3º gráficos de las contracciones del exófago aislado de sapo; 4º pupila del ojo de rana enucleado; 5º acción excito secretora sobre la glándula mamaria de vaca, luego de su agotamiento previo inmediato y a fondo por ordeñe manual; 6º acción sobre el útero aislado de cobaya virgen.

Como sabemos los principios activos hipofisiarios producen:

1º Elevación de la presión arterial y refuerzo de las pulsaciones cardíacas.

2º Vasoconstricción renal pasajera y luego dilatación bastante persistente, que se acompaña de diuresis y de aumento de tamaño del órgano.

3º Refuerzo de las contracciones del exófago aislado de sapo, aumentando a la vez el tono y la contractilidad rítmica.

4º Dilatación de la pupila del ojo de rana enucleado.

5º Secreción abundante e inmediata de leche en la mama de vaca recién agotada por ordeñe manual a fondo (debe hacerse inyección venosa).

6º Contracción del útero aislado de cobaya virgen.

Hemos buscado preferentemente la 1ª y 3º acción.

La 5ª y 6ª son las más sensibles y características y la que recomiendo para investigaciones ulteriores.

Investigamos algunas pocas veces la acción sobre el corazón de rana, pero su sensibilidad no resultó suficiente.

Fueron estudiadas las hipófisis de 34 vertebrados: 11 mamíferos, 6 aves, 3 reptiles, 2 anfibios y 12 peces.

Tuvimos la intención de estudiar la acción de los extractos de la glándula neural de los tunicados, que algunos consideran como el primer esbozo filogenético de la hipófisis. A pesar de la buena voluntad del doctor F. Lahille no se consiguió material adecuado,

En el cuadro adjunto están detallados los experimentos. La letra P significa efecto positivo igual o semejante al de los extractos de hipófisis de buey. N significa efecto negativo, es decir, ausencia de esa acción.

(1) Véase lo dicho en el capítulo: Importancia fisiológica de los principios activos de la hipófisis, porque me parece aventurado hablar de un hormón en este caso.

(2) Ver la bibliografía respectiva en el capítulo: Acción de los extractos hipofisiarios y de sus principios activos sobre la secreción de la leche.

# ACCIÓN SOBRE

| ESPECIES ANIMALES INVESTIGADAS | | LA PRESIÓN ARTERIAL DE | | | | | | | | | EL RIÑÓN (dilatación, diuresis) | | | | | | | | | la pupila del ojo de rana enucleado | | | | | | el exófago aislado de sapo | | | | | | el útero de cobayo |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | glándula entera | | | lóbulo anterior | | | lóbulo posterior | | | glándula entera | | | lóbulo anterior | | | lóbulo posterior | | | glándula entera | | | lóbulo anterior | | | lóbulo posterior | | | glándula entera | | | lóbulo anterior | | | lóbulo posterior | | | gl. entera |
| NOMBRE VULGAR | NOMBRE CIENTÍFICO | macerado | decocto | decocto tratado por subacet. plomo | macerado | decocto | decocto tratado por subacet. plomo | macerado | decocto | decocto tratado por subacet. plomo | macerado | decocto | decocto tratado por subacet. plomo | macerado | decocto | decocto tratado por subacet. plomo | decocto | macerado | decocto tratado por subacet. plomo | decocto | macerado | decocto tratado por subacet. plomo | decocto | macerado | decocto tratado por subacet. plomo | decocto | macerado | decocto tratado por subacet. plomo | decocto | macerado | decocto tratado por subacet. plomo | decocto | macerado | decocto tratado por subaret. plomo | cocimento |
| **MAMÍFEROS** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 Hombre .... | Homo sapiens L. (1)..... | P | P | P | N | N | N | P | P | P | P | P | P | N | — | — | P | P | P | P | P | P | N | — | — | P | P | — | P | P | P | P | P |
| 2 Perro..... | Canis familiaris L..... | P | P | 2P | N | N | — | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | P | N | — | — | — | — | — | 2P | — | P | N | N | — | P | — | P | P |
| 3 Gato..... | Felis domestica L..... | P | — | — | N | — | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P |
| 4 Conejo ..... | Lepus cuniculus L..... | 2P | P | 2P | — | N | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | 3P | — | 2P | N | — | — | P | — | — | P |
| 5 Cobayo ..... | Cavia porcellus L..... | P | P | P | N | N | — | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | P |
| 6 Liebre ..... | Lepus timidus L..... | P | — | — | — | — | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P |
| 7 Caballo..... | Equus caballus L. (1)..... | P | P | P | N | N | N | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | P | P | N | — | — | P | — | — | P | P | P | N | N | — | P | P | P | P |
| 8 Buey ..... | Bos taurus L. (1)..... | P | P | P | — | — | — | P | — | P | P | P | P | N | N | N | P | P | P | P | P | P | — | — | — | P | — | P | P | P | P | N | N | — | P | P | P | P |
| 9 Oveja..... | Ovis aries L. (1)..... | P | P | P | — | — | — | P | — | P | P | P | P | N | N | — | P | P | P | P | P | P | — | — | — | — | P | P | P | P | P | N | N | — | P | P | P | P |
| 10 Cabra ..... | Capra hircus L..... | P | — | — | N | — | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P |
| 11 Cerdo..... | Sus scrofa L..... | P | P | P | N | — | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P |
| **AVES** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 Gallina..... | Gallus domesticus L. .... | 2P | 3P | 2P | 2N | 3N | N | 2P | 2P | 2P | 2P | — | P | — | — | — | — | — | — | P | P | P | N | — | — | P | — | P | 3P | P | 2P | — | — | — | — | — | — | P |
| 2 Pato doméstico. | Anas boschas domestica.. | 2P | P | 2P | N | 2N | — | P | P | 2P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | P | P | P | — | — | — | — | — | — | 2P | P | P | — | — | — | — | — | — | — |
| 3 Paloma íd. . | Columba domestica L. ... | P | — | P | N | — | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 4 Lechuza .... | Asyo brachyotus Forst ... | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5 Perdiz chica | Nothura Darwini Gray... | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 6 Gorrión .... | Passer domesticus L. .... | 2P | P | 2P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 2P | — | 3P | — | — | — | — | — | — | — |
| **REPTILES** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 Culebra..... | Liophis pœcilogyrus (Wied.) Jan..... | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — |
| 2 Tortuga de agua | Hydraspis Hilarii (D. B.) Gray ..... | P | — | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 3 Lagartija... | Teius teyou (Daud.) Fltz. | 2P | — | 2P | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — |
| **ANFIBIOS** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 Rana ..... | Leptodactylus ocellatus (L.) Gir..... | 3P | P | P | — | — | — | P | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | P |
| 2 Sapo..... | Bufo marinus (Schneid.) . | P | 2P | 2P | — | — | — | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | P |
| **PECES** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 Merluza .... | Merluccius Gayi (Guich). | 2P | P | 2P | 2N | N | | P | P | 2P | P | — | P | — | — | — | — | — | — | P | P | P | N | N | N | P | P | P | P | P | P | N | N | N | P | P | P | — |
| 2 Corvina .... | Micropogon opercularis (Q. G.) J. E. ..... | 4P | P | 3P | 2N | — | — | — | P | P | 2P | — | 2P | N | — | — | — | — | — | — | 2P | 2P | — | — | — | — | — | — | 2P | P | P | — | — | — | — | — | — | P |
| 3 Rouget ..... | Helicolenus dactilopterus (De Lar)..... | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — |
| 4 Dorado ..... | Salminus brevidens (Cuv.) | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — |
| 5 Boga ..... | Leporinus obtusidens Val. | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — |
| 6 Perjerrey... | Chirostoma bonariense. C. V..... | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | P |
| 7 Anguila (Delta). | Symbranchus marmoratus Bloch ..... | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — |
| 8 Armado .... | Doras granulosus Val ... | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — |
| 9 Bagre blanco | Pimelodus albicans (Val) E. E..... | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — |
| 10 » amarillo | Pimelodus clarias (Bl) Sac | P | P | P | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | P | — | P | — | — | — | — | — | — | — |
| 11 Raya ..... | Raja platana Gth..... | N | N | N | — | — | — | — | — | — | N | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | N | — | N | — | — | — | — | — | — | P |
| 12 Cazón ..... | Galeus canis (Mith) Jerd. | N | N | N | — | — | — | — | — | — | N | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | N | — | N | — | — | — | — | — | — | P |
| Total 34 especies | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

(1) Es considerable el número de experiencias realizadas con estos animales, ver B. A. Houssay.—«Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios, etc.»—Buenos Aires, 1911.

De la acción galactógoga informa el siguiente cuadro:

| Antes de la inyección | | | Inyección en 10 c.³ de | | | Cantidad de leche obtenida | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cantidad de leche | Densidad | Manteca % | | | | | Densidad | Manteca % |
| 3500 | — | 4,2 | 1/2 | hipófisis | humana | 950 | — | 8,6 |
| 4000 | 1.0345 | 2,1 | 2 | » | de carnero | 3500 | 1.0308 | 6 |
| 3500 | — | 3,5 | 1 | » | » » | 1100 | — | 5,6 |
| 2500 | — | 3,7 | 1 | » | » perro | 200 | — | 8,4 |
| 2500 | — | 2,9 | 1 | » | » » | 400 | — | 6,4 |
| 3500 | — | 3,2 | 1 | » | » gata | 400 | — | 5,6 |
| 2000 | — | — | 50 | » | » gallina | 2500 | — | 7,5 |
| 3000 | — | 2,6 | 22 | » | » » | 1400 | — | 5,8 |
| 2000 | — | 2,7 | 1 | » | » tortuga | 280 | — | 6,5 |
| 3000 | — | 3,8 | 6 | » | » sapo | 250 | — | 9,4 |
| 3500 | — | 2,8 | 10 | » | » » | 320 | — | 8,6 |
| 3000 | — | 4,2 | 12 | » | » rana | 310 | — | 7,5 |
| 4000 | — | 4 | 16 | » | » » | 440 | — | 7 |
| 2000 | — | — | 10 | » | » corvina | 3000 | — | 6,4 |
| 3500 | — | 3,2 | 12 | » | » » | 1200 | — | 7,2 |
| 3000 | — | 3,8 | 8 | » | » pejerrey | 600 | — | 6,2 |
| 2500 | 1.0297 | 4,3 | 7 | » | » raya | 200 | — | 1,0 |
| 3500 | — | 3,8 | 12 | » | » » | 320 | — | 8,2 |

Es importante hacer resaltar, y en esto confirmo enteramente a Herring, que la hipófisis de raya, a pesar de no tener acción cardiovascular, posee sin embargo una evidente acción galactogoga.

Los cerebros de todos los animales investigados daban extractos con acción hipotensora débil y fugaz, al título de solución empleado para la hipófisis y también en dosis y concentraciones superiores. No tenían tampoco ninguna acción galactogoga.

Los sacos vasculares dieron extractos constantemente inactivos.

El análisis de estos experimentos me ha llevado a algunas conclusiones y a plantear algunos problemas cuya resolución final podrá conseguirse solamente cuando sean más precisos nuestros conocimientos sobre los principios activos de la hipófisis.

Tres conclusiones son asertivas:

*I. Por su sensibilidad y especificidad como reactivos biológicos deben preferirse*: 1º *acción galactógoga*, 2º *uterina*, 3º *presión arterial* (*es mejor asociar estos métodos*).

*II. Los extractos de la hipófisis de todos los vertebrados que hemos investigado tienen acción galactogoga y uterina.*

*III. Los extractos de la hipófisis de los vertebrados* (*mamíferos, aves, anfibios y peces óseos*) *tienen acción hipertensora semejante, excepto los extractos de la hipófisis de peces cartilaginosos* (*raya ,cazón*) *que resultaron inactivos.*

Si bien la acción hipertensora es semejante en sus lineamientos generales, se observan diferencias bien marcadas en las curvas. En las aves, mamíferos y reptiles la acción fué siempre intensa y manifiesta, antes o después del tratamiento por subacetato de plomo. Con la rana y el sapo se necesitan emplear muchas hipófisis para demostrar netamente al principio activo.

Dos puntos pueden ser debatidos:

I. *¿Existen substancias galactógogas e hipertensoras distintas? ¿Hay varios principios activos?*

Como hemos dicho, Herring cree en la dualidad de principios activos, habría un hormón mamario producido en la parte epitelial y que se almacenaría en la parte nerviosa, y un principio activo análogo al del lóbulo posterior de los vertebrados y que se hallaría probablemente en la parte nerviosa de todos los vertebrados: Esta opinión se basa: 1º en que el extracto de hipófisis de raya es galactógogo y no modifica netamente la presión, volumen renal y diuresis; 2º que la parte glandular de la hipófisis de bacalao es galactógoga y no modifica netamente la presión, volumen renal y diuresis.

No considero posible dar una opinión categórica al respecto. Hay que tener presente que la glándula mamaria es el más sensible, y con mucho, de los reactivos biológicos. Según eso, cantidades mínimas de principio activo (ya sea por la escasa cantidad de glándula o por su poca riqueza) pudieron producir efectos galactógogos y no las demás acciones (1). La actividad del lóbulo grandular de bacalao, que ha visto Herring, se expli-

(1) He comprobado que al alterarse los solutos del lóbulo posterior de la hipófisis de los mamiferos se pierde la acción cardiovascular y sobre las fibras lisas bastante antes que desaparezca totalmente la acción galactogoga.

caría por una difusión post morten o una impurificación por mínimas cantidades de principio activo, al separar entre sí las partes de una glándula tan pequeña.

Refuerza a la opinión de Herring, la comprobación que he hecho, de que si bien tienen semejanza, no son, sin embargo, rigurosamente idénticas las curvas arteriales obtenidas con hipófisis de diferentes especies. A esto pudiera igualmente objetarse que a la substancia o substancias activas fundamentales pueden asociarse impurezas en cantidad y de calidad variable según el animl y que a ellas se deba la alteración de las curvas.

Punto es éste, pues, que no puede hoy por hoy ser contestado categóricamente. Es mi opinión, que, haya una o, más verosímilmente, varias substancias activas, tienen ellas vinculaciones químicas extraordinariamente íntimas.

*II. Es probable que substancias que constantemente se hallan en la hipófisis de todas las especies de vertebrados, y que no se hallan en otros órganos deben estar íntimamente vinculadas a las funciones de dicha glándula.*

Esta opinión enteramente conjetural puede ser encarada, a mi juicio, de tres maneras: a) o bien son substancias que la glándula necesita para su función; b) o son substancias que la glándula segrega; c) o bien son deshechos específicos inútiles, resultantes de las funciones de la glándula. No es posible decidir hoy por hoy entre estas suposiciones.

CAPITULO XVIII

# ACCIÓN COMPARADA DE LA ADRENALINA Y DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LOS EXTRACTOS HIPOFISIARIOS (1)

Desde que se realizaron los primeros experimentos sobre la acción de los extractos de hipófisis, llamaron la atención las muchas semejanzas de su acción con la de los extractos suprarrenales o de la adrenalina.

Ambos extractos son hipertensores, son excitantes poderosos de la fibra muscular lisa, etc.; pero, con todo, al lado de grandes analogías, hay señaladas diferencias. Cada uno de ellos produce acciones características propias inconfundibles y fáciles de reconocer.

La hipófisis no contiene adrenalina y sus extractos no dan las reacciones de esta substancia; es imposible actualmente asegurar si existe parentesco químico entre los principios activos de los extractos suprarrenales e hipofisiarios. A este respecto consúltese lo dicho en las págs. 24 y 35.

Watanabe y Crawford (2) suponen que hay epinefrina o un compuesto análogo, a cuya acción, modificada por la de otras substancias, deben los extractos de hipófisis sus propiedades. Han agotado 1 kg. de hipófisis bovina por 1 litro de alcohol etílico a 95, 100 $c^3$ de cloroformo y 50 $c^3$ de ácido acético. El filtrado fué concentrado en el vacío hasta 60 $c_3$ y precipitado con 4-5 veces su volumen de alcohol a 95°. Concentrado a 60 $c^3$. fué puesto en un frasco con cloretona como conservador, después de 4-5 días, cuando había terminado toda precipitación, fué neutralizado con Na 0H y concentrado a 60 $c^3$. En otros casos usó ClH en lugar de $CH^3$-CO OH, eliminándolo con ($CO_3$) Ph, y al exceso de Pb por $H^2$ S, neutralización (líquido B). Extractos idénticos a los comerciales fueron llamados líquido C. Las soluciones A y B daban color verdoso azul con $Cl^6$ $Fe^2$. Un cocimiento acetificado, privado de proteínas por subacetato de plomo, eliminación de Pb por $H^2$ S, dió un líquido que se coloreaba en rosa con el iodo, el reactivo de Comessatti y el persulfato de potasio. El cloruro de oro era reducido por A y B. Los reactivos de Folin y Denis y el ácido diazobenzonesulfónico (reacción de Pauly), daban reacciones idénticas a las de una solución suprarrenal débil. Estas reacciones desaparecieron por oxidación con Mn $O^2$, con pérdida del poder hipertensor. No fué posible extraer adrenalina por los métodos de Aldrich, Abel, etc. Las soluciones A y C invertían sus efectos fisiológicos en animales tratados previamente con ergotoxina.

Como acción fisiológica más saliente de los extractos hipofisiarios y de la adrenalina debe considerarse sus efectos estimulantes sobre los órganos musculares lisos. Se admite en general, con Elliot y Langley que la adrenalina produce en los órganos musculares lisos de los vertebrados, un efecto análogo al que produce el estímulo de las ramas simpáticas viscerales motrices (toraco-abdominales) de esos órganos. Por eso contrae al útero y en cambio relaja a la vejiga o al intestino. La acción tiene lugar en el punto de unión entre las terminaciones nerviosas y la fibra lisa, según Elliot; mientras que, para Langley, se produce por la unión de la adrenalina con subs-

(1) Hemos preferido dejar con pocos retoques lo que publicamos sobre este asunto en «Argentina Médica», 1911, IX, N.° 48, y 1913, N.° 2, 201.

(2) Watanabe y Crawford, ¿Contiene la glándula pituitaria epinefrina o un compuesto semejante? «J. Pharm. and exper. Therap. (Balt.)», 1916, VIII, 75.

tancias receptoras de la fibra, que pondrían a su vez en actividad la substancia contractil. Sobre esas mismas substancias obraría el simpático toraco-abdominal. Sabido es que a este esquema se le han hecho objecciones. Recuérdese también que la acción fisiológica de las dosis corrientes de adrenalina suele invertirse si se la emplea en dosis ínfimas.

Los extractos hipofisiarios o sus principios activos provocan la contracción de todos los órganos musculares lisos, aislados o en situ, sobre los que se les ha hecho actuar. Por eso, por su acción sobre el músculo estriado, sobre el músculo del pie de caracol, etc., y a pesar de las contradicciones que han señalado algunos autores (ver vasos aislados, estómago, intestino, etc.), sigo considerando que estimulan siempre a los músculos lisos, aumentando su tono en primer lugar, y aumentando sus contracciones rítmicas.

En el cuadro siguiente se esquematizan las principales diferencias de acción de ambas substancias.

# ACCIÓN COMPARADA

## Acción cardiovascular

*Adrenalina*

La inyección intravenosa produce una elevación súbita, considerable e inmediata de la presión arterial hasta 10, 15 y 20 cm. de mercurio (según las dosis), este efecto dura muy pocos minutos, y es seguido de hipotensión (que puede ser pronunciada si se inyectaron fuertes cantidades de substancia).

Al mismo tiempo se observa bradicardia (a veces hasta de un tercio de las pulsaciones primitivas) con aumento considerable de la fuerza de los latidos; este efecto cardíaco persiste mucho más que la elevación de la presión arterial.

Las dosis excesivamente pequeñas producen hipotensión arterial y vasodilatación. Las reinyecciones son eficaces.

La vía subcutánea tiene un efecto mucho menor que la venosa, en dosis iguales, pero la acción es mucho más persistente.

La vía bucal causa aún menos efectos pero el efecto cardíaco es prolongado durante horas, la hipertensión aunque menor es más persistente.

Todos estos efectos son mayores cuando existe depresión cardiovascular inicial.

La acción cardíaca (refuerzo) se debe en parte a una acción directa sobre el corazón, es pues periférica. Hay discrepancia sobre el papel de los nervios cardíacos extrínsecos.

Sobre el corazón aislado produce refuerzo y aceleración, tanto en los poikilotermos como en los homeotermos.

La acción vascular depende de la vasocontricción por acción sobre las fibras lisas (ver mecanismo más adelante).

En animales intoxicados con ergotoxina, la inyección venosa de adrenalina produce hipotensión. (La ergotoxina se con-

*Extracto hipofisiario o su principio activo*

La inyección intravenosa produce primero un descenso de presión (de duración e intensidad, proporcionales a la dosis, y que falta a veces con las pequeñas) seguido algunos segundos o minutos después por una elevación de la presión arterial de 1 a 5 cm. de Hg. (según la dosis y el estado inicial) que dura hasta 1|2-1 hora. Si las dosis fueron crecidas hay hipotensión consecutiva, menor siempre que la postadrenalínica.

Algunos extractos producen hipertensión, sin descenso primero.

El descenso inicial de la presión es debida a disminución de fuerza y número de latidos cardíacos, (que con dosis subtóxicas pueden llegar a ser imperceptibles, produciéndose a la vez convulsiones en los conejos). La hipertensión arterial se produce conjuntamente con una fuerte bradicardia con enorme refuerzo de los latidos cardíacos. Esta acción cardíaca es más duradera que la elevación de la presión arterial.

Las reinyecciones son eficaces solamente si se espacian las dosis, pero el efecto va siendo cada vez menor.

La vía subcutánea ocasiona un efecto cardiovascular mucho menor que la vía venosa; la hipertensión es manifiesta, sobre todo cuando hay estado previo de hipotensión o taquicardia.

La vía bucal produce un efecto evidente, de aparición lenta, bastante pronunciado, especialmente sobre el corazón y muy persistente.

Todos los efectos son mayores cuando existe depresión cardiovascular, previa a la administración terapéutica.

La acción cardíaca (bradicardia y refuerzo), se produce directamente sobre el

sidera paralizante de las fibras terminales vasoconstrictoras del simpático).

Las dosis muy pequeñas de adrenalina son hipotensoras.

corazón, pero el vago influye también, aunque, como decimos, la acción es periférica intracardíaca. Si la dosis es un poco alta hay acción depresora sobre el corazón.

La acción vascular depende de una vasoconstricción por acción directa sobre las fibras lisas.

En animales intoxicados con ergotoxina, la inyección de extracto de hipófisis produce el efecto hipertensor habitual. (Dale, Frohlich y Pick).

Watanabe y Crawford, han extraído una substancia que obra como la adrenalina.

*Indicaciones terapéuticas generales*

Parangonadas ambas substancias, tendremos como característica de la adrenalina una acción hipertensora mayor, pero menos duradera. Su acción excitante cardíaca es incomparablemente más poderosa. Como característica de los productos hipofisiarios: acciones hipertensora y cardíaca más prolongadas, menor toxicidad; como inconveniente, en inyecciones y no por boca, una depresión inicial, nula o poco importante con las dosis habituales. Un defecto de los productos hipofisiarios es la facilidad con que pierden sus propiedades hipertensoras. Su acción cardíaca es inferior a la de la adrenalina.

Por boca, ambos productos son eficaces, pero la acción adrenalínica es algo más intensa y la acción hipofisiaria más prolongada (siendo mucho menos tóxica).

He recomendado la asociación adrenalino-hipofisiaria, que suma, mejorándolas, las ventajas de ambas substancias, restando sus inconvenientes (empleo aconsejable en shock, hipotensiones graves, isquemias locales, etc.

## Acción sobre vasos aislados o en distritos vasculares

*Adrenalina*

La adrenalina contrae a todos los vasos de la circulación general, menos las coronarias que se dilatan. (Langendorff, Dale, Pal, Sussana, Campbell, Ogawa), etc.

La constricción es general en todos los órganos, pero no es igualmente intensa. El efecto constrictor es seguido de vasodilatación.

En el riñón produce vasoconstricción con oliguria momentánea, seguida de vasodilatación y diuresis prolongada.

Las dosis ínfimas son vasodilatadoras y diuréticas desde el principio.

En el mesenterio, bazo, riñones la vasoconstricción es intensa. Se observa también en los órganos genitales internos, glándulas submaxilares, mucosa bucal (Elliot).

En el hígado es pequeña o nula (Carnot), lo mismo en el cerebro (aunque Wiggers la demostró en circulación artificial; en ciertas condiciones hay vasodilatación),

Hay discrepancias respecto de la acción sobre los vasos pulmonares; se dijo que era inactiva por Brodie y Dixon, Dale, Heger y Philippson; pero se demostró claramente que tenía acción vasoconstric-

*Extracto hipofisiario o su principio activo*

Contraen a todos los vasos, in situ o aislados, incluso las coronarias (Oliver v Schafer, Salvioli y Carraro, Bonis y Sussana, Dale, Pal, Sussana, Cow, Campbell, Sicardi y Loredan). Dilatan el cabo periférico de la arteria renal (Pal, Cow), y de otras arterias del área esplácnica (Cow).

Otros autores han obtenido constricción en todos los casos.

La constricción es general: en bazo intestino, útero, mucosas, patas. Confirmo. Hay vasoconstricción pulmonar (Dale, Houssay, Wiggers, Hallión).

En el riñón la vasoconstricción cede en general pronto y suele estar seguida por vasodilatación más o menos marcada, con diuresis en el perro y gato, oliguria constante en el conejo, diuresis u oliguria en el hombre.

Algunos extractos dilatan al riñón desde el principio. (Schafer y Magnus, etc., Schafer y Herring, Houssay).

En los tiroides la constricción arterial es extraordinariamente prolongada (Hallión, Houssay). En la mama hay vasodilatación (Houssay).

tora, aunque débil, por Plumier, Meyer, Langlois y Desbouis, Fuhner y Starling, Barbour, Tribe, Campbell, Wiggers.

En dosis tóxicas produce edema pulmonar agudo.

La acción vasoconstrictora es directa sobre las fibras lisas, se produce in vivo en vasos con inervación destruída (Lewandowski, Langley, Josué). Confirma a la regla enunciada por Elliot y por Langley.

La acción vascular resulta de una acción directa sobre las fibras musculares lisas.

*Indicaciones terapéuticas generales*

La vasoconstricción adrenalínica es mucho más intensa, pero mucho menos duradera que la hipofisiaria, cuando se aplican estas substancias para provocar isquemias locales. La asociación adrenalino-hipofisiaria suma con exceso los beneficios de cada una, produciendo acción muy intensa y duradera.

## Acción ateromatógena

*Adrenalina*

En inyecciones venosas produce ateroma (Josué, Batty Shaw, Braun, Kayserling, Wernike, Etienne y Parisot, Bonnamour y Thevenot, Gouget, Escudero).

*Extracto hipofisiario o su principio activo*

Las inyecciones venosas no producen ateroma (Carraro, Etienne y Parisot, Delille. Confirmo). Existen experiencias discordantes de Baduel, Escudero.

### SANGRE

Los extractos suprarrenales, en inyecciones venosas continuadas (no de adrenalina), producen disminución de los eritrocitos que conservan su valor globular; y leucocitosis que al principio es con linfocitosis y más tarde con aumento de mononucleares y eosinófilos.

La leucocitosis es marcada después de las primeras inyecciones, luego se atenúa. Momentos después de una inyección aumentan eritrocitos y leucocitos, debido a la vasoconstricción general.

La adrenalina acelera la coagulación sanguínea, (*in vivo*).

Los extractos hipofisiarios en inyecciones venosas continuadas producen leucocitosis, menor que la suprarrenal; al principio con predominio de polinucleares, más tarde de mononucleares y eosinófilos. La leucocitosis es mayor al comienzo y luego se atenúa. El valor globular en hemoglobina desciende, mientras que el número de eritrocitos es normal. (Austoni y Tedeschi). Se ha observado poikilocitosis con presencia de normablastos y glóbulos basófilos (Santulli).

Momentos después de una inyección aumentan eritrocitos y leucocitos debido a la vasoconstricción general.

Los macerados de lóbulo posterior aumentan la coagulabilidad de la sangre, en inyección venosa (Weill y Boyé, Livon, Gargiulo, etc. Confirmo). No he investigado la acción del principio activo sobre la sangre.

### RESPIRACIÓN

Con dosis fuertes la hipertensión se acompaña de apnea expiratoria, de origen bulbar (Langlois y Garrelon). La inyección venosa aumenta el consumo de oxígeno, la eliminación del $C0^2$ y el valor del cuociente respiratorio (Bernstein y Falta), etc. Disminuye el consumo de 0 y exhalación $C0^2$, con aumento del cuociente respiratorio (Hari, Wilenko).

La hipotensión primera se acompaña en dosis fuertes de apnea expiratoria (L. Mummery y Symes, Houssay, Fühner, Frohlich y Pick). He observado al iniciarse de nuevo la respiración, ritmo periódico típico, etc.

El extracto de lóbulo anterior en inyección venosa, disminuye el consumo de oxígeno y la eliminación de anhídrido carbónico; el extracto de lóbulo posterior, en inyección venosa, aumenta el consumo de oxígeno y la eliminación de anhídrido carbónico, pero no aumenta el valor del cuociente respiratorio (Bernstein y Falta).

## BRONQUIOS

Relaja su musculatura, es bronquiodilatadora (Brodie y Dixon, Januschke y Pollak, Trendelenburg, Pal).

Bronquioconstrictora (lo he comprobado in vivo, perro y cobayo, etc.), contrae los bronquios aislados (Houssay. Confirmado por Baehr y Pick). Acción nula, según Porcelli Titone.

## EXÓFAGO

Inhibición del de los mamíferos (Elliot) de la rana y la tortuga (Elliot), de sapo, (Bottazzi y Torreta, Houssay).

Contrae al esófago aislado de sapo, aumentando a la vez el tono y las contracciones rítmicas (Houssay). Al de rana (Santi) y al de pollo (Bottazzi) Waddell ha observado relajación.

## ESTÓMAGO

Inhibe al cardias de conejo (Langley, Elliot), inhibe al estómago de gato, de conejo (Langley), de perro, de sapo. Comtrae al de las aves (Elliot), de la rana (Elliot).

Relaja al píloro de conejo (Langley Elliot), de perro.

Contrae al estómago de rana, de perro y de hombre (Houssay), de rana (Bonis y Midulla), de sapo (Houssay).

Contrae al píloro de perro, aumentando a la vez el tono y las contracciones rítmicas (Houssay).

## VIAS BILIARES

Relaja a la vesícula biliar (Langley), la contrae (Doyon). Contrae a las vías biliares de excreción (Elliot).

Contrae a la vesícula biliar de perro y humana (Houssay).

## INTESTINO

Inhibe al intestino delgado de los mamíferos: gato, Boruttau); conejo, (Langley) hombre. Contrae al intestino delgado de las aves, de la rana.

Inhibe el colon y ciego de los mamíferos (Elliot). Dilata al esfinter ani interni del conejo, (Langley). Contrae al de gato (Langley).

Contrae al intestino delgado (Blair Bell, Foderá y Pittau). Confirmo en cobayo, perro, conejo, hombre. También contrae al intestino aislado de conejo (Beyer y Peter). Confirmo en los de cobayo, conejo, perro y rana.

Es importante saber que en la asociación adrenalino-hipofisiaria, la adrenalina anula la acción enterocinética hipofisiaria.

## VEJIGA

Dilata la vejiga de gato (Lewandowski), de conejo (Langley) Inhibe el cuerpo y contrae la base en gato y macaco (Elliot), el cuerpo queda indiferente y se contrae la base en perro y conejo (Elliot). Contrae la vejiga de algunos mamíferos y de la rana (Elliot).

Contrae la vejiga (Frankl Hochwart y Frohlich). Confirmo en perro ,conejo, hombre.

## ÓRGANOS GENITALES MASCULINOS ANEXOS

Contrae los órganos genitales internos del gato (Langley), el dartos y el escroto (Langley). Contrae vasos deferentes y vesículas seminales de conejo (Langley).

Contrae el retractor penis (Elliot), al músculo cutáneo anogenital (Elliot).

Contrae al útero macho (Waddell), pero no al vaso deferente (Wadell).

## ORGANOS GENITALES FEMENINOS

Contrae el útero (Langley), etc., etc., a la vagina de coneja (Langley). Contrae al útero aislado. Relaja al útero de rata (Dale, Itagaki). Por vía venosa relaja al útero de cobaya (Gunn y Gunn). En animales intoxicados con ergotoxina se invierte la acción excito uterina adrenalínica.

Contraen poderosamente al útero, especialmente durante el parto. Contrae al útero aislado, (Dale, Frankl Hochwart y Frohlich, etc. Confirmo. Contrae al útero de rata (Itagaki). Por vía venosa contrae el útero de cobaya (Gunn y Gunn).

Se obtiene el efecto excito-uterino en animales intoxicados por ergotoxina.

Estas acciones han sido utilizadas en terapéutica. Ambas substancias son muy activas, pero el efecto hipofisiario es mucho más duradero y se consigue con dosis que influencian mucho menos la presión sanguínea. Es probable que empleándose la asociación adrenalino-hipofisiaria se sumen los efectos, pero esta asociación no es necesaria para aplicaciones obstétricas, porque allí la hipófisis sola parece que llena todas las indicaciones.

## PUPILA

Inyectada o mejor instilada produce midriasis, gato (Lewandowski), gato, (Langley); conejo. No dilata habitualmente el ojo humano, salvo en parálisis del simpático (prueba de Meltzer), o en insuficiencia pancreática (prueba de Löwi, discutida), o en estados de hiperfunción simpática.

Midriasis del ojo enucleado de rana (Meltzer, Ehrmann).

Retracción de la membrana nictitante del gato (Lewandowski). Apertura palpebral mayor (Lawandowski).

Inyectados en dosis un poco alta producen fuertes miosis en conejo y perro. (Silvestrini, Mattirolo y Gamma, Githens y Meltzer).

Midriasis del ojo enucleado de rana (Cramer, Cattappano, etc. Franchini). Confirmo.

En inyección subconjuntival produce miosis en conejo (Houssay), midriasis en el hombre (Argañaraz).

## MÚSCULOS CUTÁNEOS

Retracción de los arrectores de los pelos (Lewandowski, Langley).

Contrae los melanóforos cutáneos de peces (Spaeth).

## MÚSCULOS DE INVERTEBRADOS

Contrae los músculos lisos de varios invertebrados (Bottazzi).

Contrae al músculo del pie del caracol

## ACCIÓN SOBRE EL MÚSCULO ESTRIADO

Eleva el tono, aumenta y alarga la contracción simple, restaura al músculo fatigado (Oliver y Schafer, Borutau, Dessy y Grandis, Panella, Trerotoli, Guglielmetti), acorta el período de excitación latente del músculo no fatigado (Guglielmetti).

Inhibe las fibrilaciones del músculo enervado (Langley).

Eleva el tono y alarga la contracción simple y restaura al músculo fatigado. (Joteyko, Houssay, Guglielmetti). Efectos incomparablemente menores que los de la adrenalina.

No inhibe las fibrilaciones del músculo enervado (Langley).

## ACCIÓN SOBRE LOS HUESOS

Favorece la reparación ósea de las fracturas (Carnot y Slavu).

Acción eficaz en la osteomalacia (Bossi, etc.), ¿por qué mecanismo?

Acción sobre el equilibrio calcico-coloidal (de los derrames, etc.).

Fijación calcárea en tejidos (Franchini). Eficaz en la osteomalacia (Bab, Neu ¿por qué mecanismo? Eficaz en el raquitismo (Klotz). Aumenta la desasimilación ósea, según varios autores.

Acromegalia?, etc., etc. (Ver acción sobre el intercambio).

## GLUCOSURIA

Las inyecciones subcutáneas producen glucosuria (Blum, Meltzer, Herter y Richards, Paton, etc., etc.

Las inyecciones subcutáneas producen glucosuria (Borchardt, Cushing, etc., etc. No la obtuve, pero sí la alimenticia (estudiada por Claude y Baudouin).

## ACCIÓN SOBRE LAS SECRECIONES

Aumento de la secreción salivar. No modifica la secreción salivar (Langley) en gato.

Aumento de la secreción biliar (Langley).

No aumenta la secreción pancreática (Langley).

Disminuye la secreción pancreática (Benedicenti).

Diuresis (ver acción cardiovascular). Ninguna acción galactógoga.

Aumento de la secreción gástrica (Houssay).

No aumenta la secreción salivar.

Disminuye la secreción pancreática (Pemberton y Sweet, Edmunds). Confirmo.

Diuresis inmediata (con algunos extractos), en gato, perro y hombre. Oliguria en conejo.

Acción galactógoga poderosa. (Ott y Scott, Schafer y Mackenzie, Houssay, Giusti y Maag, Houssay, etc.).

## Mención bibliográfica de algunos trabajos citados en este capítulo (1)


Austoni y Tedeschi, «Policlinico prat», 1910, x.
Bab, «Wiener. Klin. Wochensch.», 1911, N.° 27.
Baduel, «Policlinico», 1908, p. 855.
Batty Shaw, «British Med, Journ.», 1906, p. 1277.
Barbour, «Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak.», 1912, LXVIII, 41.
Bell, «British. Med. Journ.», 1909, p. 1609.
Benedicenti, «Giornale della R. Accad. di Torino», 1905, fsc. 7-8.
Bernstein y Falta, «Congreso Aleman de Medic. int Wiesbaden», 16-19 Abril 1912.
Beyer y Peter, «Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol.», 1911, p. 204.
Blum, «Deutsch. Arch. f. Klin. Med.», 1001, LXXI, p. 146.
Bonis, «Pathológica», III, p. 22.
Bonis y Midulla, «Archivio di Fisiologia», 1911, p. 371.
Bonis y Sussana, «Centralbl. f. Physiol.», 1909, XXIII, p. 169.
Bonnamour y Thevenot, «Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.», 1910, p. 248.
Borchardt, «Zeitschr. f. Klin Med.», 1908, LXVI, p. 332.
Boruttau, «Nagels Handbuch.»; 1907, 2, 29.
Bossi, «Ginecologia Moderna», anno 1.° fsc. 1, «Centralbl. f. Gynekol.». 1907.
Bottazzi, «Archivio di Fisiologia», 1914.
Bottazzi y Torreta, «Archivio di Fisiologia», 1914, p. 325.
Braum, «Sitz. d. Kais. Akad. D. Wiss. in Wien», CXVI. 3.
Brodie y Dixon, «Journ. of Physiol », 1903, XXIX, p. 97, 1904, XXX, p. 481.
Campbell, Quart. Journ. of exp. Physiol.», 1910, IV, N.° 1.
Carnot y Slavu, «C. R. Soc. de Biol.», 1910, LXXIII, p. 832.
Carraro, «Arch. per le Scienze Med.», 1908, p. 42.
Cattapano, «Presse Médicale», 1910, N.° 77 p. 713.
Claude y Baudouin, «C. R. Soc. de Biol.», 1912, 1913, 1914.
Cow, «Journ. of Physiol.», 1911, XLIII.
Cramer, Quart. Journ. of exper. Physiol.», 1908, p. 189.
Cushing, Goetsch y Jacobson, «John Hopkins. Hosp. Bull.», 1911, N.° 243.
Dale, «Biochem. Journ.», 1909, IV, p. 9.
Dale, «Journ. of Physiol.», 1906.
Delille, «Tesis de Paris», 1909.
Dessy y Grandis, «Revista Sud Amer. de Ciencias Méd.», 1903. N.° 2, p. 9.
Edmunds, Journ. of Pharmacol. and Therapeut.», 1909, I.
Ehrmann, «Arch. f. Hygiene», 1905, LIII, p. 97.
Elliot, «Journ. of Physiology», 1905-06, p. 401
Escudero, «Etiologia de las aortitis», Buenos Aires, 1912.
Etienne y Parisot, «C. R. Soc. de Biol.», 1908, p. 750.
Fuhner, «Münch. Med. Wochenschr.», 1912, N.° 16, p. 852.
Fuhner y Starling, «Journ. of Physiol.», 1913, 47, 286.
Fodera y Pittau, «Arch. Ital. de Biol.», 1909, p. 370.
Franchini G., «Berliner Klinische Wochenschr.», 1910, p. 613, 670 y 719, N.° 14-15-16.
Frankl Hochwart y Frohlich, «Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.», 1910, 63, p. 31.
Frohlich y Pick, «Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.», 1913, 24. N.° 14.
Gargiulo, «Boll. de la Soc. Eustachiana», 1910, p. 1; in «Revue Neurologique», 1910.
Gouget, «C. R. Soc. de Biol.», 1909.
Hallion, «in tesis Dellille, Paris, 1909.
Hallion, «C. R. Soc. de Biol.», 1914, p. 581.
Hari, «Biochemisches Zeitschrift», 1912, XXXVIII, p. 28.
Heger y Philippson, «Bull. de l'Acad. Royale de Méd. de Belgique», 1912, XXVI, N.° 5.
Herter y Richards, «New York Medical News», 1902, p. 201.
Houssay, «Tesis de Buenos Aires», 1911.
Houssay, «Rev. del Cir. Méd. Argent. y Cent. Estud. de Medicina», 1911.
Houssay, «Argentina Médica», 1911, N.° 48, p. 443.
Houssay, «Semana Médica», 1914, N.° 14.
Houssay, Giusti y Accame, «Revista de la Soc. Médica Argentina», 1912, p. 541.
Houssay, Giusti y Maag, «Rev. de la Soc. Médica Argentina», 1.
Ianuschke y Pollak, «Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.», 1911, LXVI, p. 205.
Josué, «C. R. Soc. de Biol.», 1903, LV, p. 1374.
Josué, «C. R. Soc. de Biol.», 1903.
Joteiko, «La fonction musculaire», 1909.
Kayserling, «Berlin. Klin. Wochenschr.», 1907, 2.
Klotz, «Münich. Med. Wochenschr.». 1912.
Koth, «Mediz. Klinik.». 1912. N.° 25, p. 1022.
Langendorff, «Centralb. f. Physiol.», 1907, XXI, p. 551.
Langley, «Journal of Physiology», 1905, XXXIII, p. 40.
Langlois y Desbouis, «Journ. de Physiol. et de Pathol.», Gén. 1912, N.° 2, p. 182; N.° 6, 1113.
Langlois y Garrelon, «C. R. Soc. Biol.», 1910, «Journ. de Phys. et de Pathol. Gén», 1912, N.° 5, p. 960.
Lewandowski. «Centralb. f. Physiol.», 1899, 12, p 539.
Livon, «C. R. Soc. de Biol.», 1909, p. 618.
Lowi, «Centralb. f. Physiol.», 1907, XX.
Makenzie, «Quart. Journ. of exper. Physiol.», 1911, IV, p. 305.—M. y Schafer, «Proceed. of the Roy. Soc.», 84, 1911.
Meltzer y Meltzer, «Centralb. f. Physiol.», 1904, VII, p. 651.
Meyer, «Zeitschr. f. Klin. Med.», 1906, XLVIII, p. 532.
Neu, «Centralb. f. Gynäkol.», 1911, N.° 35.
Ogawa, «Arch. f. Exp. Pathol u. Pharmakol.», 1912, LXVIII, p. 89.
Oliver y Schafer, «Journ. of Physiol.», 1895, XVIII, p. 277.
Ott y Scott. «Proc. of the Soc. of Exp. Biol. of New. York», 21 Diciembre 1910.
Pal, «Wien Klin. Wochenschr.», 1909.
Pal, «Deutsch Med. Wochenschr.», 4 Enero 1912.
Panella, «Arch. Ital. de Biol.». 1907, XLVII, p. 17.
Paton, «Journ. of Physiol.», 1903. XXIX, p. 286.
Pemberton y Sweet, «Arch. of exp. Med.», (Chicago), 1908.
Plumier, «Journ. de Physiol. et de Pathol. Générale», 1904, p. 655.
Salvioli y Carraro, Arch. Ital. de Biol.», 1908, p. 1.
Santulli, «Policlinico», (prat.) 1910, fsc. 34 p. 1073.
Schafer y Magnus, «Journ. of Physiol.», 1907, XXXII, pág. 9.
Schafer y Herring, «Proceed. of the Royal Society», 1906, LXXVII.
Starling y Fuhner, «Journ. of Physiol», 1913, XLVII, 286.
Sussana, «Il Tomassi», 1919, n.° 7.
Trendelenburg, «Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm.», 1912, XLIX. p. 104.
Trerotoli, «Riforma Medica», 1911, n.° 39, p. 1070.
Tribe E. M., «Journal of Physiology», 1914, XLVIII, 154.
Welé y Boyé. «C. R. Soc. de Biol.», 1909, p. 428.
Wernike, «Tésis de Bs. Aires», 1906.
Wiggers, «J. of Pharm. and Exp. Ther.», 1909, I, 348.
Wiggers, «Arch of Inter. Med.», 1911, VIII, p. 17-38.
Wiggers, «Amer. Jour. of Physiol.», 1911, n.° 4, p. 502.
Wilenko, «Biochemisches Zeitschrift», 1912, XXXVIII.
Zuelzer, «Berliner Klin. Wochenschr.», 1901 p. 1209.


(1) Ver más detalles en cada capítulo.

CAPITULO XIX

## LA ASOCIACIÓN ADRENALINO-HIPOFISIARIA

Silvestrini (1) señaló que la adrenalina puede contrarrestar la depresión arterial que produce al principio el extracto hipofisiario.

Según Conti y Curti (2), inyectando el extracto de lóbulo glandular de hipófisis junto con el extracto de cápsulas suprarrenales, se obtiene una curva igual a la que da este último solo.

L. Renon (3), primero, y su discípulo A. Delille después, proscribieron la asociación adrenalino-hipofisiaria, "pues sólo ha causado en la experimentación efectos nocivos. Suprarrenal e hipófisis tienen ambas una acción hipertensora; su asociación produce una elevación de presión demasiado acentuada y, sobre todo, demasiado brutal" (4). Consideran lógico emplearlas alternativamente. Pero en realidad sus conclusiones están basadas en la comprobación de la toxicidad de esta mezcla empleada en dosis demasiado altas.

Esta opinión ha sido aceptada por varios autores. Sin embargo, Huchard, que la reproduce, dice más tarde, al hablar del tratamiento de la taquicardia paroxística, que "su empleo (extracto hipofisiario), asociado o no a la adrenalina, parece indicado en esta enfermedad que podría quizá ser debida a una insuficiencia suprarrenal e hipofisiaria".

Claude y Verdun (5) curaron un caso de astenia muscular grave con la asociación opoterápica suprareno-hipofisiaria. Ellos son los primeros que la han empleado.

Existen indicaciones (cardiopatías, etc.), en que cada substancia por separado proporciona un máximo de efectos útiles, administradas por boca. Pero en otras muchas indicaciones será útil el empleo asociado de ambas.

Desde 1911 propuse el empleo simultáneo de la adrenalina y solutos hipofisiarios en el shock, colapso, hipotensión o en aplicaciones locales para producir isquemias, pensando aprovechar a la vez la intensa acción adrenalínica, desgraciadamente fugaz, y la acción hipofisiaria, que es menos poderosa pero mucho más persistente. Una asociación bien dosada de ambas substancias prometía un efecto intenso y prolongado.

Kepinow (6) abordó el estudio de la sinergia adrenalino-hipofisiaria desde otro punto de vista. Estudió este autor la acción que ejerce un extracto hipofisiario en dosis mínimas inactivas, sobre el efecto de dosis muy pequeñas de adrenalina. Reactivos fisiológicos fueron: el sistema vascular de la rana (método de Lawen-Tredelenburg), la pupila de gato o, mejor, de conejo. Empleó primero decoctos de hipófisis entera al 1:1, más tarde pituitrina Parke Davis Co.; la adrenalina era de la firma Parke Davis y Co. La acción de ambas substancias no producía un simple efecto adicional, sino una acción más intensa que la suma de los dos efectos considerados separadamente, así después de una inyección de "hipofisina" a un conejo podía obtenerse la midriasis por instilación de cantidades de adrenalina que hubieran sido inactivas sin la inyección venosa hipofisiaria

(1) Silvestrini: *Sobre la acción del extracto acuoso del lóbulo posterior de la hipófisis sobre la presión sanguínea y el corazón*, «Revista Clínica de Critica Médica», Florencia, 1905, VI, N.º 28; «Arch. Ital. de Biologie», 1905, XLV.

(2) Conti y Curti, *Contribución al estudio de los efectos fisiológicos de los extractos tiroideos e hipofisiarios sobre la circulación*, «Bollet. di Sc. Mediche di Bologna», 1916, fsc XI, in «Arch. Ital. de Biolog », 1907.

(3) Renon L., *Los sindromes poliglandulares y la opoterapia asociada*, «Journ. des Praticiens». 25 Julio 1908. 465; «Soc. Med. des Hôpitaux», 1908-09.

(4) Delille A., *La hipófisis y la medicación hipofisiaria*. Tesis de Paris, 1909, 280 y 107

(5) Claude H. y Verdun, *Astenia muscular grave curada por la opoterapia suprareno-hipofisiaria*, «Société Neurologie», 7 Julio 1910, «Bull. trim. Labor. Chaix», Noviembre 1910, N.º 48.

(6) Kepinow, *Acción sinérgica del extracto hipofisiario y la adrenalina*, «Arch. für experim. pathol. und pharmakol.», 1912, LXVII, 247, 274, fsc. 3.

previa. Análogos efectos se observaron en ojos enucleados de rana sumergidos sucesivamente en soluciones de *hipofisina* y de adrenalina sola. La acción de dosis medias de adrenalina sobre la presión sanguínea era netamente reforzada y duraba más cuando se había hecho antes una inyección de una dosis de *hipofisina* indiferente por sí misma. El autor concluye que hay probablemente una secreción interna de la hipófisis que sensibiliza a los músculos lisos y el aparato circulatorio para la acción de la adrenalina.

A raíz de esta publicación, comuniqué los resultados a que había llegado estudiando este asunto (1). Mis estudios serán relatados en las páginas siguientes.

Inspirándose en el trabajo de Kepinow y buscando de comprobarlo en el hombre, Csepai (2) obtuvo amenudo sinergismo evidente; en otros casos no lo hubo. No pudo comprobar sinergia para la glucosuria adrenalínica. En el ojo, la isquemia local era mayor con 1 gota de pituitrina y 1 de adrenalina que con cada una de estas substancias por separado; inyectando previamente la adrenalina y aplicando el extracto de hipófisis localmente, o viceversa, no observó ningún sinergismo. Ha pretendido deducir de allí datos para el diagnóstico del estado del sistema poliglandular.

Steenstrom (3), más tarde Bernstein (4), Marañón (5) y recientemente Quadri (6) han observado que la glucosuria que produce una dosis determinada de adrenalina puede ser disminuída o anulada si se inyecta extracto hipofisiario.

Garnier y Schulmann (7) comprobaron, en conejos, que la inyección combinada de extracto del lóbulo posterior de hipófisis y de extracto suprarrenal no impedía la oliguria hipofisiaria (en el conejo), que la glucosuria suprarrenal no sólo no era aumentada, como pudiera pensarse, ya que la hipófisis la produce también, sino que era disminuída o impedida por las dosis de hipófisis capaces de producir oliguria. La mezcla tiene una toxicidad elevada.

R. Argañaraz (8) ha estudiado en el hombre la acción ocular de la asociación adrenalino-hipofisiaria. La asociación produce una vasoconstricción conjuntival prolongada, por lo que en la conjuntivitis primaveral influencia favorablemente la marcha de la enfermedad; no modifica el tono ocular, ni produce alteración en el epitelio de la cornea; su acción vasoconstrictora y hemostática es profunda y facilita las operaciones que se practican en el ojo glaucomatoso y pequeñas operaciones conjuntivales; favorece la absorción de medicamentos (atropina) en ojos inflamados; tiene acción midriática sin modificar la acomodación.

Fröhlich y Pick (9) han comprobado que después de la acción del Pituglandol la inyección de adrenalina produce su efecto habitual sobre el útero.

Según Niculescu (10), la adrenalina refuerza la acción hipertensora de la infundibulina sobre la presión arterial y alarga la duración de la acción de la adrenalina.

Según Trerotoli (11), el extracto acuoso de lóbulo posterior disminuye a la cantidad de adrenalina, in vitro. El de lóbulo anterior no impide ni retarda esa acción.

Airila (12) ha confirmado también que las pequeñas dosis de Pituitrina aumentan la acción de la adrenalina sobre la presión sanguínea.

Wershinin (13) ha comprobado que la adrenalina y el extracto hipofisiario tienen acciones antagónicas sobre el corazón aislado de rana. Aquella substancia excita al simpática y ésta al mecanismo moderador intracardíaco en su parte periférica.

La sinergia adrenalino-hipofisiaria, en cuanto atañe a la acción vascular, ha sido

(1) Houssay B. A., Giusti L. y Accame E., *La asociación adrenalino-hipofisiaria y sus aplicaciones terapéuticas*, «Rev. de la Sociedad Médica Argentina», 1912, Septiembre, xx, N.º 116, 541.
Houssay B. A., *Sobre la combinación de la adrenalina e hipofisina y sus aplicaciones clínicas*, «Wien. Klin. Woch.», 1913, N.º 13.

(2) Csepai K., *Contribución al diagnóstico y a la patología del sistema poliglandular*, «Deutsche Archiv für Klinische Medizin.», 1913, fsc 3-4 p. 271.

(3) Stenström Th., *La pituitrina y la hiperglicemia adrenalínica*, «Biochemisches Zeitsch.», 14 Enero 1914, viii, 472-482.

(4) Bernstein, «Zeitsch f. Exper. Pathol. Therap.», 1914, xv, fsc 1.

(5) Marañon, «Boletin de la Sociedad Española de Biologia», Abril 1914, *Las glándulas a secreción interna y las enfermedades de la nutricion*, Madrid, 2.ª edición, 1916.

(6) Quadri, *De la influencia del extracto del lóbulo infundibular de la hipófisis sobre la glucosuria alimenticia, adrenalinica y diabética*, «Ann. di Clin. Med. di Palermo», 1914, v, N.º 2.

(7) Garnier M. y Schulmann E., *Acción de los extractos combinados de suprarrenales e hipófisis sobre secreción urinaria*, «C. R de la Soc. de Biol.», 1914, p. 388; in Presse Méd.», 1914, N.º 57, 553.

(8) Argañaraz R., *Contribucion al estudio de los extractos hipofisiarios y de la asociación adrenalino-hipofisiaria en oftalmología*, «La Semana Médica», 4 de Septiembre 1913, p. 517.

(9) Fröhlich y Pick, *Las consecuencias de la intoxicación por adrenalina, histamina, pituitrina, peptona y de la intoxicación anafiláctica sobre el sistema nervioso vegetativo*, «Arch. f. Exper. Path. u. Pharmak.», 1912, lxxi, fsc 1, 23.

(10) Niculescu, *Sobre las relaciones de la acción fisiológica de los extractos hipofisiarios, adrenalina, preparados de cornezuelo e imidazoletilamina*. «Zeitsch. für Exper. Pathol. und Therap.». 1914, xv, fsc 1.

(11) Trerotoli, *Hipófisis y cápsulas suprarrenales*, «Rivista Critica di Clin. Med.», 12, N.º 4. 665.

(12) Airila Y., *Contribución al conocimiento de la acción de la Pituitrina*, «Skand. Arch. f. Physiol.», 1914, 381-387.

(13) Wershinin N. V., *Sobre antagonismo y sinergia de la adrenalina y la pituitrina*. Publications of Imperial University (Tomsk), 1916, lxiv, in «Physiol. Abstracts», 1916, iv, 187.

confirmada por Parisot y Mathieu (1) (método Trendelenburg en ranas) y por Cervera. (2).

El antagonismo de su acción pupilar en el conejo, que hemos señalado primero, ha sido confirmado por Mattirolo y Gamma (3), Githens y Meltzer (4). Sin embargo, Mattirolo y Gamma han observado que cuando cesa la miosis hipofisiaria, queda la pupila sensibilizada para la acción midriática adrenalínica. Argañaraz (5) observó midriasis por aplicación local en el ojo humano.

En cuanto a las aplicación terapéuticas, Weiss (6), Krause (7), etc. (ver "Acción sobre los bronquios", pág. 140), aconsejan la asociación en el tratamiento del asma. A nuestro juicio, los resultados favorables se deben a la acción de la adrenalina, bronquiodilatador poderoso que enmascara el efecto contrario del extracto de hipófisis. En oftalmología, Argañaraz aconseja usarla para reforzar la acción de la adrenalina y para facilitar la de la atropina, especialmente en ojos congestionados. Röhmer (8), Méndez (9), aconsejan usarla en las toxiinfecciones para combatir las perturbaciones vasculares. Son tan señaladas las ventajas de la asociación, que no comprendemos cómo su uso no se ha universalizado en el shock, toxiinfecciones, hipotensiones graves, adinamias, etc., y en cirujía local como hemostático.

Mis investigaciones han sido publicadas en su mayor parte en 1912. Fueron llevadas a cabo con fines terapéuticos; buscamos las cantidades óptimas de ambas substancias que, asociadas, sumaran mejor los efectos terapéuticos útiles, en dosis usuales, no ya ínfimas como estudió Kepinow.

Como las condiciones y especialmente las dosis de los estudios terapéuticos difieren de las condiciones y dosis experimentales, ya que las dosis pueden ser en este último caso excesivas, convendrá hacer en cada caso un distingo bien claro acerca del valor puramente experimental o de posible aplicación terapéutica de los experimentos.

*Toxicidad.*—Es exacto, como afirman Renon y Delille, que la asociación de los extractos hipofisiarios, y podemos agregar de sus principios activos, con la adrenalina, resulta mucho más tóxica que cada una de las substancias separadamente. Esto lo he podido comprobar en cuatro series de experimentos. Pero es necesario no olvidar que las dosis terapéuticas útiles son muy pequeñas y no pueden parangonarse con las dosis experimentales; no sería, pues, éste un motivo para rechazar la aplicación terapéutica de esta asociación.

*Acción cardiovascular.*—La acción cardiovascular de ambas substancias presenta, como sabemos, algunas semejanzas, pero también muy marcadas diferencias.

La adrenalina (fig. 164) produce una hipertensión enorme, inmediata, con bradicardia y refuerzo cardíaco considerables; pero esta acción es fugaz y seguida de vasodilatación, tanto mayor cuanto más fuerte fué la dosis y el efecto consiguiente.

El principio activo (fig. 165) o los solutos hipofisiarios (macerado, decocto, etc.), producen un descenso inicial de presión por diminución de la fuerza de los latidos cardíacos; este efecto, poco duradero, es seguido por una hipertensión prolongada con bradicardia y refuerzo cardíaco. A veces, como en el gráfico, hay un inconstante efecto presor corto, enseguida después de la inyección. En un parangón indicaríamos como ventajas de la adrenalina: inmediatos, mayores y mejores efectos hipertensor y de refuerzo cardíaco; como desventajas, que la acción es fugaz y seguida con dosis fuertes, de hipotensión. Es, además, mucho más tóxica.

La acción hipofisiaria tiene como ventajas máximas su acción mucho más duradera, y su toxicidad menor; como inconveniente principal, la depresión inicial; además, la hipertensión y el refuerzo cardíaco son menores. Bueno será advertir que la depresión inicial es poco importante, con las dosis terapéuticas habituales.

Para estudiar la acción sinérgica hemos realizado numerosos ensayos, asociando ambas substancias en proporciones diferentes.

Tomamos la presión arterial con manómetro de mercurio inscriptor, en perros cloralosados. Las inyecciones fueron venosas por la safena.

(1) Parisot y Mathieu, *Acción de los extractos del lóbulo posterior de hipófisis sobre los órganos musculares lisos*, «C. Rend. Soc. de Biolog.», 19 Enero 1914, 225; Pres. Médic.», 18 Febrero 1914, N.° 14, 136.

(2) Cervera, *Nuevo procedimiento de valuación. Efectos de las substancias vaso-modificadoras*, «Treballs de la Soc. de Biolog.», 1915, any III.

(3) Mattirolo y Gamma, *Acción de la adrenalina sobre el ojo de los animales tratados con preparado tiroideo e hipofisiario*, «Lo Sperimentale», 1913, fsc IV, 343.

(4) Githens y Meltzer, *Influencia de la pituitrina y de la adrenalina sobre la pupila de los conejos normales y ganglíectomizados*, «Scientific Proceed. of the Americ. Society for Pharm. and exper. Therap.»; 8 annual Meittung, The Journ. of Pharm. and Exper. Therap.», 1917, IX, N.° 6. 360.

(5) Argañaraz R., *Contribución al estudio de los extractos hipofisiarios y de la asociación adrenalino-hipofisiaria en oftalmología*, «La Semana Médica», 4 Septiembre 1913, N.° 36, 517.

(6) Weiss, *Nuevo tratamiento del asma*, «Deutsch. Med. Woch.» 19 Septiembre 1912, 1789.

(7) Krause, «Therapie der Gegenwart», 1913, N.° 7.

(8) Rohmer, Münch. Med. Woch.», 1914, N.° 24.

(9) Mendez, «Semana Médica», 1917.

Para que fueran más claros y comparables los resultados, tomamos como tipo un centímetro cúbico de solución acuosa del principio activo hipofisiario de 0 gr. 20 de lóbulo posterior fresco de hipófisis de novillo.

Añadiéndole fuertes cantidades de adrenalina, un centímetro cúbico de soluto de adrenalina Clin, al uno por mil, recién preparado, el efecto cardiovascular es, al fin de cuentas, menor que la suma de los efectos que suministran ambas substancias por separado.

Con 0.5 cc. de adrenalina al 1 por mil y un centímetro cúbico de soluto hipofisiario, la presión llega a la misma altura que con la adrenalina sola, el refuerzo cardíaco es habitualmente mayor, la hipertensión dura más que con adrenalina sola y menos que con soluto hipofisiario solo. En resumen, también aquí el efecto es menor que la suma de los que producen ambas substancias por separado.

Con cuatro a cinco gotas (0.2 a 0.25 centímetros cúbicos) de adrenalina al uno por mil y un centímetro cúbico de soluto hipofisiario se obtiene un efecto óptimo, el gráfico resultante demuestra que está suprimida la depresión inicial hipofisiaria, como puede verse muy bien en los gráficos y en la curva totalizada que adjuntamos (fig. 4).

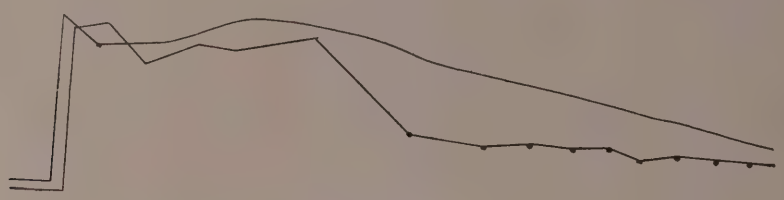


Fig. 163 — Línea inferior: suma de las dos curvas (fig. 164 y 165) e hipofisiaria: línea superior: gráfico obtenido realmente por la asociación (fig. 166), duración: 18 minutos.

Con dosis de 0.1 a 0.15 centímetros cúbicos de solución de adrenalina al uno por mil y un centímetro cúbico de soluto hipofisiario, se atenúa incompletamente la depresión inicial, pero el efecto hipertensor obtenido es más duradero que el que se consigue separadamente con dichas substancias.

Con dosis menores de adrenalina, 0.025 a 0.05 de solución al uno por mil, no se acentúa la depresión hipofisiaria inicial, pero hay una hipertensión un poco mayor y sobre todo más duradera.

De tal manera que en el perro, la asociación óptima ideal es de cuatro a cinco gotas de adrenalina Clin, esto es, 0.0002 a 0.00025 de substancia, para un centímetro cúbico de soluto hipofisiario que equivalga a 0 gr. 20 de lóbulo posterior de hipófisis de novillo. Este es el título del soluto que he empleado, el mismo del extracto infundibular de Burroughs Wellcome, de la actual Pituitrina Parke Davis, etc.

*Efectos constrictores locales.*—La acción sinérgica o de refuerzo recíproco es muy clara en *aplicaciones locales;* se obtiene un efecto tan intenso y sobre todo tan duradero, que no vacilamos en aconsejar el uso de esta asociación terapéutica en oftalmología, en oto-rino-laringología, etc., en una palabra: en todos los casos en que se aprovecha la acción vasoconstrictora local de la adrenalina. El efecto isquemiante local de los productos hipofisiarios usados solos es poco intenso, aunque muy duradero, y en muchos casos demasiado débil para ser empleado corrientemente.

En *mucosas gingivales* de perro, en *conjuntivitis de conejo,* en la *mucosa pituitaria humana,* hemos estudiado esta acción local. Más a menudo utilizamos la conjuntiva de conejo, hiperemiada por aplicaciones previas de formol o de amoníaco diluídos, hechas momentos y a veces horas antes.

En el hombre hemos observado en casos de rinitis hipertrófica, de amigdalitis, de conjuntivitis aguda, que la isquemia producida por la mezcla dura 2 1|2 a 3 veces más que empleando adrenalina sola diluída a igual título. Se comparaba en cada sujeto con el órgano del lado opuesto sobre el que se aplicaba la adrenalina.

Los estudios clínicos de oftalmología que ha hecho el doctor R. Argañaraz han sido citados ya.

La asociación de adrenalina, de uno a cuatro centímetros cúbicos de solución al uno por mil en 20 centímetros cúbicos del soluto hipofisiario ya mencionado, produjo un refuerzo óptimo. Bastan una o dos gotas de adrenalina para un centímetro cúbico de soluto hipofisiario.

La mezcla produjo constantemente una isquemia más rápida, un poco mayor, y mucho más persistente. Con adrenalina sola al mismo título (un centímetro cúbico de solución al uno por mil en 20 centímetros cúbicos de agua) la isquemia desaparecía a los 15 o 20 minutos. Con la mezcla existía claramente a la hora. En todas las muchas expe-

Fig. 164 — Perro de 5 kgr. cloralosado: presión carotídea. Inyección safena de 0,5 c.³ de solución reciente de adrenalina al 1 °/₀₀ El gráfico dura 20 minutos.

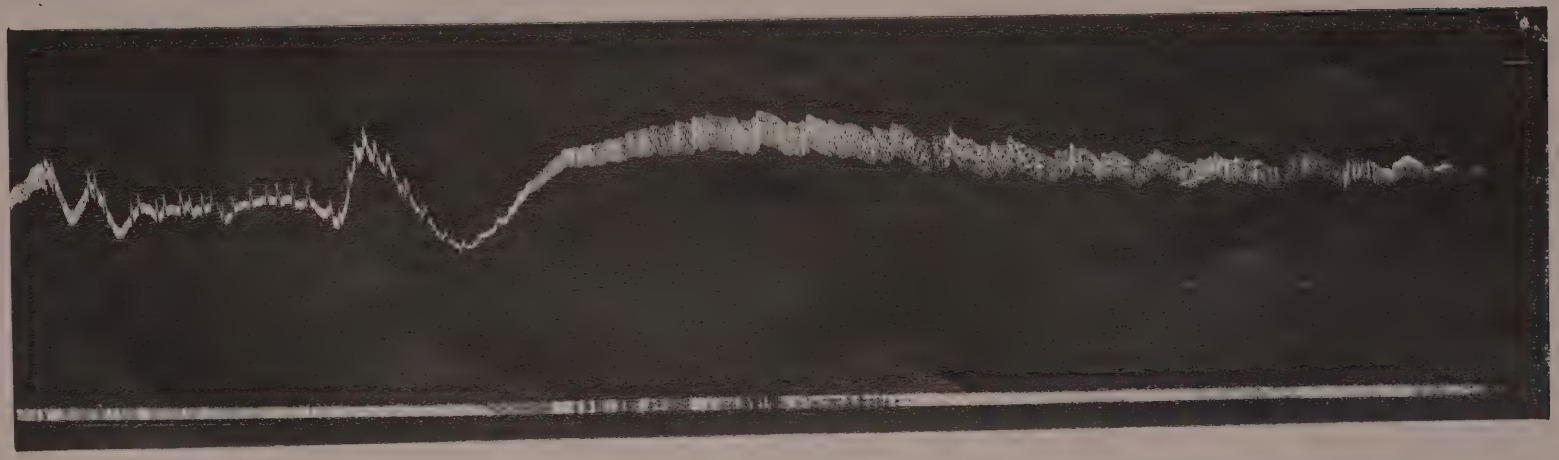


Fig. 165 — Perro de 6 kgr. cloralosado, presión carotídea. Inyección safena de 0,5 c.³ de solución, del principio activo de 0,10 gr. de lóbulo posterior fresco de hipófisis de novillo. — El gráfico dura 20 minutos. Tiempo en segundos.

Fig. 166 — Perro de 4900 gr. cloralosado, presión carotídea. Inyección safena de la mezcla de 0,5 c.³ de solución de adrenalina al 1 °/₀₀ con 0,5 c.³ de solución acuosa del principio activo de 0,10 gr. de lóbulo posterior fresco de hipófisis de novillo. El gráfico dura 20 minutos.

Fig. 167 — Perro de 6 kg. cloralosado, presión crural. Inyección safena de la mezcla de 0,5 de solución hipofisiaria con 1 c.³ de adrenalina al 1 : 40.000 (1 media gota de solución al 1 °/₀₀). El gráfico dura 20 minutos.

riencias, la acción fué siempre muy clara. Los ojos lavados con agua amoniacal presentaban una quemosis intensa, ésta fué mínima en los ojos adrenalizados, fué nula en los ojos instilados con mezcla adrenalino-hipofisiaria.

Cervera ha comprobado la acción vasoconstrictora de la asociación en el sistema vascular de la tortuga.

*Acción sobre la pupila.*—Los efectos pupilares en ojos de rana enucleados fueron confirmativos de los que vió Kepinow.

Pero la instilación en ojos de conejo nos dió resultados diferentes a los de este autor. La adrenalina pura (solución al uno por mil) produjo midriasis igual o mayor que la mezcla adrenalino-hipofisiaria de 0 gr. 05 de adrenalina cristalizada en 50 centímetros cúbicos de soluto hipofisiario.

En conejos previamente inyectados subcutáneamente con soluto hipofisiario 0.2-0.4-0,5-1 centímetros cúbicos se producía, como comprobé desde 1911, miosis más o menos fuerte. Instilando adrenalina al uno por mil en los ojos de estos conejos y de otros no inyectados; en estos últimos se producía una midriasis mucho mayor que en los conejos inyectados. No es de extrañar este resultado, ya que la miosis que sigue a las inyecciones hipofisiarias tampoco cede a la excitación del simpático.

Inyectando subcutáneamente dosis de 0.05 o de 0.1 centímetros cúbicos de soluto hipofisiario y buscando la dosis mínima de adrenalina que instilada en el ojo produjera midriasis, observamos que con soluciones al 1: 10.000 aquélla se producía aún, pero menor que en conejos testigos no inyectados. Con soluciones de adrenalina al uno por 20.000 no se producía midriasis.

De manera que las acciones sobre la pupila, adrenalínica e hipofisiaria son antagónicas y no sinérgicas.

La acción antagonista de la adrenalina y la Pituitrina sobre la pupila ha sido confirmada por Mattirolo y Gamma, Githens y Meltzer (ver "Acción sobre músculos lisos").

*Acción sobre la diuresis.*—Perro. En contra de lo que pudiera esperarse, la asociación en diferentes dosis no produce mayor diuresis que ambas substancias por separado; por el contrario, resulta en general un poco menor la cantidad de orina que con la adrenalina sola.

Conejo—La asociación produce en el conejo idénticos efectos que los solutos hipofisiarios solos, pero con mayor oliguria. No hemos hecho ensayos en el hombre.

*Acción sobre la glucosuria.*—La asociación produce en el perro y conejo menor glucosuria que la adrenalina sola (Steenstrom, Garnier y Schulmann, Marañón, Bernstein, Houssay), y hasta puede anularla (Quadri (1). (Ver capítulo: Acción sobre la glucosuria, etc.).

*Acción sobre el intestino.*—Era importante saber la acción de la mezcla adrenalino-hipofisiaria sobre el intestino. Convenía dilucidar si la fuerte acción enterocinética hipofisiaria era reforzada o atenuada por la adrenalina que tiene acción intestinal depresora.

Las experiencias fueron realizadas en el servicio del doctor J. S. Picado, en el Hospital Alvear.

Como lo hemos comprobado en 130 casos, una inyección subcutánea de tres centímetros cúbicos de título equivalente a 20 o|o de lóbulo posterior), produce casi siempre (113 veces en 130) la defecación en un tiempo medio de 15 minutos, con tiempos extremos que oscilan entre seis minutos y varias horas.

Resulta con evidencia de los experimentos (cuadros adjuntos 1 y 2) que la adrenalina asociada al principio hipofisiario impide la acción enterocinética de este último; es, pues, antagonista.

Young ha abservado antagonismo entre el extracto de hipófisis y la hemisine (adrenalina) en su acción sobre el intestino aislado superviviente.

La acción antagonista de la adrenalina y el extracto hipofisiario sobre el intestino ha sido comprobada por Bayer y Peter, por Young, etc. (2).

La asociación es también perjudicial cuando se estudia su acción sobre el exófago de sapo. He comprobado que la adrenalina que lo relaja (Bottazi) y el extracto hipofisiario que lo contrae (Houssay), contraponen sus efectos.

Aunque aquí terminan nuestras experiencias, podemos suponer que las acciones histerocinéticas (3), calcificante, miotónica, etc., han de sumarse probablemente. Los efectos vesicales, estomacales, etc., han de restarse, prejuzgando de acuerdo con nuestros conocimientos, sobre la acción de cada substancia.

(1) Quadri, *Sobre la influencia del extracto de lóbulo infundibular de la hipófisis sobre la glucosuria alimenticia, adrenalínica y diabética*, «Annali di Clinica Medica di Palermo», 1914. v, N.° 2.

(2) Bayer y Peter, *Acción química de la hipófisis sobre el sistema nervioso*, «Arch. f. Exp. Path. und Pharm.», 14 Febrero 1911, LXIV, fsc 3-4. 204-213; in «Journ. de Chir.». Abril 1911, VI, N.° 4. 400. — Young *Los movimientos del intestino delgado aislado y acción de varias drogas y extractos sobre él*, «Quarterly. Journ. of Exper. Physiol.», 1915, VXII, N.° 4, 347.

(3) Sin embargo el útero de cobaya y rata son relajados por la adrenalina (Gunn y Gunn), y aumentan sus contracciones por acción de los extractos hipofisiarios.

Sin embargo, como los úteros *in situ* de cobayos y rata son excitados por el extracto hipofisiario y relajados por la adrenalina, convendrá investigar si ambas substancias son antagonistas cuando se asocian.

La acción antagonista sobre los bronquios ha sido comprobada por mí y por Baehr y Pick (ver "Acción sobre músculos lisos") (1).

*Resumen y conclusiones*

La asociación adrenalino-hipofisiaria adiciona los efectos cardiovasculares intensos de la adrenalina y los efectos prolongados hipofisiarios. Atenúa, en dosis convenientes de ambas substancias, la acción depresora inicial hipofisiaria.

Las proporciones óptimas son cuatro a cinco gotas de solución de adrenalina al uno por mil para un centímetro cúbico de solución del principio activo, o de cualquier extracto de lóbulo posterior hipofisiario al veinte por ciento.

Dada la mayor toxicidad de la adrenalina y la mínima de los productos hipofisiarios o del principio activo, con la asociación se consiguen reducir las dosis de la adrenalina, mejorando su acción. Esta es una ventaja considerable que hace aconsejable el empleo de la mezcla adrenalino-hipofisiaria.

La asociación es más tóxica en el conejo que ambas substancias separadas; pero las dosis experimentales, que son altas, son distintas de las terapéuticas, de modo que no deben hacerse generalizaciones prematuras.

Esta asociación podrá ensayarse en el shock, colapso, toxiinfecciones con hipotensión, taquicardia o colapso, ya sea en inyecciones, ya sea por la boca.

La asociación tiene una acción isquemiante local mayor y más duradera que la de la adrenalina. Se impone usarla en oftalmología, oto-rino-laringología, añadirla a las soluciones anestésicas locales.

La acción miótica de los extractos de la hipófisis contrarresta la acción midriática de la adrenalina en la pupila del conejo.

La adrenalina y el principio activo adicionan sus acciones midriáticas sobre el ojo de rana enucleado.

La asociación no es más diurética que la adrenalina sola en el perro; en el conejo produce oliguria mayor que la producida por los extractos de hipófisis.

La asociación produce menor glucosuria que la adrenalina sola que contiene.

La adrenalina impide la poderosa acción enterocinética hipofisiaria, y este serio inconveniente de la asociación deberá ser tenido muy en cuenta.

Una acción contraria puede apreciarse también sobre el exófago aislado de sapo.

Ambas substancias tienen acción antagónica sobre los bronquios, nunca sinérgica. Pero la acción dilatadora adrenalínica es mucho más intensa.

(1) Houssay B. A., *Acción antagonista de la adrenalina y de los extractos hipofisiarios sobre los bronquios.* «Rev. de la Asoc. Méd. Argentina», 1918, XXVIII, N.° 162, 433.

## CUADRO NÚMERO I

### ENFERMOS INYECTADOS SUBCUTÁNEAMENTE CON 3 CM³ DE SOLUCIÓN ACUOSA DE PRINCIPIO ACTIVO HIPOFISIARIO

(1 c.³ contiene el principio activo de 0,20 gr. de lóbulo posterior fresco de hipófisis de novillo)

| 1º<br>Sala XII<br>nº 36 | 2º<br>Sala XII<br>nº 34 | 3º<br>Sala XII<br>nº 12 | 4º<br>Sala XII<br>nº 21 | 5º<br>Sala XII<br>nº 4 | 6º<br>Sala IV<br>nº 8 | 7º<br>Sala IV<br>nº 9 | 8º<br>Sala XVIII<br>nº 21 | 9º<br>Sala XVIII<br>nº 15 | 10º<br>Sala XVIII<br>nº 18 | 11º<br>Sala XVIII<br>nº 3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Constipación de 4 días | Constipación de 6 días | Constipación de 4 días | Constipación de 8 días | Constipación de 4 días | Constipación de 6 días | Constipación pertinaz | Constipación de 4 días | Constipación de 3 días | Constipación de 3 días | Constipación de 6 días |
| Antes de la inyección: 72 pulsaciones, 20 respiracion. | Antes de la inyección: 8 pulsaciones, 20 respiracion. | Antes de la inyección: 94 pulsaciones, 23 respiracion. | Antes de la inyección: 6 pulsaciones, 18 respiracion. | Antes de la inyección: 80 pulsaciones, 24 respiracion. | Antes de la inyección: 76 pulsaciones. 26 respiracion. | Antes de la inyección: 72 pulsaciones, 20 respiracion. | Antes de la inyección: 100 pulsaciones, 22 respiracion. | Antes de la inyección: 108 pulsaciones, 38 respiracion. | Antes de la inyección: 100 pulsaciones 19 respiracion. | Antes de la inyección: 82 pulsaciones, 20 respiracion. |
| Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección |
| A los 2m: 80 pulsaciones, 26 respiracion. | A los 2m: 74 pulsaciones, 22 respiracion. | A los 2m: 90 pulsaciones, 23 respiracion. | A los 2m: 64 pulsaciones, 20 respiracion. | A los 2m: 88 pulsaciones, 24 respiracion. | A las 2m: 74 pulsaciones, 24 respiracion. palidez. | A los 2m: 74 pulsaciones, 20 respiracion. | A los 2m: 100 pulsaciones, 23 respiracion. | A los 2m: 106 pulsaciones, 40 respiracion. cólico ligero. | A los 2m: 94 pulsaciones, 20 respiracion. | A los 5m: 100 pulsaciones. 23 respiracion. palidez cefálea. |
| A los 5m: 84 pulsaciones, 26 respiracion. sensación de opresión en el pecho, dolor de vientre, borborigmos, palidez. | A los 5m: 68 pulsaciones, 20 respiracion. cólico contractura pared del vientre, borborigmos. | A los 10m: 84 pulsaciones. 29 respiracion. | A los 5m: 70 pulsaciones, 20 respiracion. escalofrío ligero y palidez. | A los 5m: 96 pulsaciones, 24 respiracion. cólico y palidez. | A las 5m: 80 pulsaciones, 24 respiracion. cólico. | A los 5m: 78 pulsaciones, 24 respiracion. cólico y palidez. | A los 5m: 10 pulsaciones, 23 respiracion. palidez intensa, cólicos. | A los 5m: 104 pulsaciones, 40 respiracion. cólico. | A los 5m: 90 pulsaciones, 20 respiracion. | A los 10 m: 80 pulsaciones, 20 respiracion. mareo, malestar, poco cólico |
| A los 10m: 86 pulsaciones, 28 respiracion. sigue el cólico, expulsa gases, eructa. | A los 10m: 72 pulsaciones, 22 respiracion. muy amplias, sigue el cólico. | A los 15m: 82 pulsaciones, 20 respiracion. cólico. | A los 10m: 70 pulsaciones, 20 respiracion. escalofrío un poco menor y cólico bastante intenso. | A los 10m: 100 pulsaciones, 26 respiracion. más fuerte el cólico y defeca color y aspecto normal. | A los 10m: 82 pulsaciones, 26 respiracion. cólico más intenso. | A los 20m: 80 pulsaciones, 22 respiracion. más cólico. | A los 10m: 116 pulsaciones, 22 respiracion. siguen los síntomas. | A los 10m: 100 pulsaciones, 48 respiracion. cólico intenso. | A los 10m: 84 pulsaciones, 24 respiracion. cólico palidez. | A los 15m: 82 pulsaciones, 20 respiracion, aumenta el cólico. |
| A los 15m: Defeca abundantemente, materias bien formadas, normales. | A los 15m: 72 pulsaciones, 22 respiracion. más cólico. | A los 30m: 88 pulsaciones, 22 respiracion. cólico. | A los 30m: 60 pulsaciones, 20 respiracion. siguen los síntomas. | A los 25m: 96 pulsaciones, 24 respiracion. | A los 15m: defeca normalmente. | A los 30m: 74 pulsaciones, 20 respiracion. palidez, cefálea. Defeca a las dos horas, formadas. | A los 20m: 108 pulsaciones, 24 respiracion. No defecó. | Defecación a los 15', dura, color normal. | A los 15m: 82 pulsaciones, 24 respiracion. Defeca abundantemente, color normal. | Defeca a los 20m. 82 pulsaciones. 20 respiracion. |
| A los 30m: Nuevos deseos de defecar, 80 pulsaciones, 20 respiraciones, palidez. | A los 20m: defeca materias normales orina 250 c.³. | A los 40m: 90 pulsaciones, 22 respiracion. Defeca aspecto y color normal. | Defeca a las dos horas. | A los 45m: 80 pulsaciones, 24 respiracion. | A los 30m: 74 pulsaciones, 24 respiracion. ligero cólico. | | | | A los 30m: 106 pulsaciones 20 respiracion. | |
| | A los 30m: 74 pulsaciones, 22 respiracion. un poco de cólico, menos intenso. | | | | | | | | | |
| P | P | P | P | P | P | P | N | P | P | P |

Nota. — Se han anotado prolijamente los síntomas a medida que aparecieron. — Cólicos indica contracciones percibidas por el sujeto. — P. significa defecación positiva: N. que no se produjo.

## CUADRO NÚMERO II

INYECCIÓN SUBCUTÁNEA DE 3 c.³ DE LA MISMA SOLUCIÓN HIPOFISIARIA DEL CUADRO NÚMERO I ADICIONADA DE 0,50 c.³ DE SOLUCIÓN DE ADRENALINA

Parke Davis al 1 : 5000

| 1º<br>Sala XII<br>nº 11 | 2º<br>Sala XII<br>nº 36 | 3º<br>Sala XII<br>nº 4 | 4º<br>Sala XII<br>nº 10 | 5º<br>Sala XII<br>nº 7 | 6º<br>Sala XII<br>nº 10 | 7º<br>Sala XII<br>nº 39 | 8º<br>Sala XII<br>nº 4 | 9º<br>Sala XVII<br>nº 43 | 10º<br>Sala XVII<br>nº 1 | 11º<br>Sala XII<br>nº 4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Constipación de 6 días | Constipación de 5 días | Constipación de 5 días | Constipación de 6 días | Constipación de 8 días | Constipación de 8 días | Constipación de 4 días | Constipación de 6 días | Constipado pertinaz | Constipación de 4 días | Antes de la inyección: |
| Antes de la inyección:<br>72 pulsaciones,<br>20 respiracion.<br>95 presión. | Antes de la inyección:<br>80 pulsaciones,<br>20 respiracion. | Antes de la inyección.<br>88 pulsaciones,<br>24 respiracion. | Antes de la inyección:<br>76 pulsaciones,<br>26 respiracion. | Antes de la inyección:<br>120 pulsacion.<br>50 respiracion.<br>emoción. | Antes de la inyección.<br>76 pulsaciones,<br>24 respiracion. | Antes de la inyección:<br>78 pulsaciones.<br>22 respiracion.<br>95 presión | Antes de la inyección:<br>80 pulsaciones,<br>24 respiracion. | Antes de la inyección:<br>88 pulsaciones,<br>22 respiracion. | Antes de la inyección:<br>92 pulsaciones,<br>24 respiracion. | |
| Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección | Inyección |
| A los 2m:<br>68 pulsaciones.<br>24 respiracion.<br>105 presión. | A los 2m:<br>76 pulsaciones,<br>21 respiracion. | A los 2m:<br>88 pulsaciones,<br>24 respiracion. | A los 2m:<br>76 pulsaciones,<br>24 respiracion. | A los 2m:<br>112 pulsacion.<br>56 respiracion. | A los 2m:<br>76 pulsaciones,<br>24 respiracion. | A los 2m:<br>80 pulsaciones,<br>24 respiracion.<br>105 presión. | A los 2m:<br>86 pulsaciones,<br>24 respiracion.<br>pulso muy lento | A los 2m:<br>48 pulsaciones.<br>21 respiracion. | A los 2m:<br>92 pulsaciones,<br>24 respiracion. | No defecó. |
| A los 5m:<br>68 pulsaciones,<br>24 respiracion.<br>118 presión. | A los 5m:<br>78 pulsaciones,<br>20 respiracion. | A los 5m:<br>92 pulsaciones,<br>24 respiracion. | A los 5m:<br>74 pulsaciones,<br>24 respiracion.<br>ligero cólico. | A los 5m:<br>120 pulsacion.<br>52 respiracion.<br>sudor cefálea. | A los 5m:<br>80 pulsaciones,<br>23 respiracion. | A los 5m:<br>74 pulsaciones.<br>24 respiracion.<br>105 presión. | A los 5m:<br>96 pulsaciones,<br>28 respiracion. | A los 5m:<br>84 pulsaciones,<br>21 respiracion. | A los 5m:<br>88 pulsaciones,<br>22 respiracion. | |
| A los 10 m:<br>70 pulsaciones,<br>22 respiracion.<br>115 presión. | A los 10m:<br>80 pulsaciones,<br>23 respiracion. | A los 10m:<br>100 pulsacion.<br>24 respiracion. | A los 10m:<br>72 pulsaciones,<br>23 respiracion.<br>cólico más intenso. | A los 10m:<br>130 pulsacion.<br>60 respiracion.<br>atenúanse. | A los 10m:<br>83 pulsaciones,<br>23 respiracion.<br>cólico. | A los 10m:<br>74 pulsaciones,<br>24 respiracion.<br>115 presión. | A los 10m:<br>100 pulsacion.<br>24 respiracion. | A los 10m:<br>90 pulsaciones,<br>24 respiracion. | A los 10m:<br>88 pulsaciones,<br>22 respiracion. | |
| A los 20m:<br>74 pulsaciones,<br>24 respiracion.<br>105 presión. | A los 20m:<br>80 pulsaciones,<br>22 respiracion. | A los 20m:<br>94 pulsaciones,<br>22 respiracion. | A los 20m:<br>80 pulsaciones,<br>24 respiracion.<br>disminuye el cólico. | A los 20m:<br>100 pulsacion.<br>48 respiracion.<br>no siente nada | A los 20m:<br>80 pulsaciones,<br>22 respiracion.<br>cólico interno. | A los 20m:<br>76 pulsaciones.<br>22 respiracion.<br>95 presión. | A los 15m:<br>100 pulsaciones<br>24 respiracion. | A los 20m:<br>100 pulsacion.<br>24 respiracion | A los 15m:<br>88 pulsaciones,<br>22 respiracion. | |
| A los 30m:<br>84 pulsaciones,<br>24 respiracion.<br>95 presión. | A los 30m:<br>74 pulsaciones,<br>20 respiracion. | A los 30m:<br>88 pulsaciones,<br>20 respiracion. | A los 30m:<br>80 pulsaciones,<br>24 respiracion.<br>disminuye. | A los 30m:<br>108 pulsacion.<br>48 respiracion. | A las tres horas defecó materias formadas. | No defecó | A los 20m:<br>94 pulsaciones,<br>24 respiracion. | A los 30m:<br>96 pulsaciones.<br>24 respiracion. | A los 20m:<br>90 pulsaciones,<br>22 respiracion. | |
| No ha sentido absolutamente nada. | No sintió nada | No sintió nada | No defecó. | No defecó | | | A los 30m:<br>88 pulsaciones,<br>23 respiracion. | No defecó | A los 30m:<br>92 pulsaciones,<br>24 respiracion. | |
| No defeca. | No defecó. | No defecó. | | | | | A los 60m:<br>78 pulsaciones,<br>22 respiracion. | | No defecó. | |
| | | | | | | | No defecó. | | | |
| N | N | N | N | N | P | N | N | N | N | N |

NOTA.—Presión Riva Rocci: No defecó, se entiende en todo el día; N, significa no defecó; P, significa defecó.

CAPITULO XX

# ASOCIACIÓN CON OTROS EXTRACTOS GLANDULARES: TIROIDEO, CAPSULAR, OVÁRICO

A. Conti y O. Curti (1) han efectuado investigaciones en conejos, inyectándoles en las venas separadamente o combinándolos sucesivamente, extractos de hipófisis, de tiroides y de suprarrenales de ternera. La inyección del extracto de lóbulo infundibular mata en asistolia al conejo, con dosis suficientes, variables de un animal al otro. El extracto tiroideo no modifica la presión sanguínea, ni los movimientos del corazón, pero eleva el tono y la resistencia de los centros reguladores de la circulación. La inyección previa de extracto tiroideo salva al conejo de la acción de una dosis mortal de extracto de hipófisis.

Igual resultado protector produce el extracto glandular de lóbulo anterior, que no modifica la presión ni el pulso, como el extracto tiroideo, pero hace más tolerables las dosis tóxicas de extracto del lóbulo infundibular.

Inyectando conjuntamente extracto tiroideo e hipofisiario, el resultado no se modificaba; sin embargo, la tolerancia del animal era menos manifiesta.

Mezclando extractos hipofisiario y suprarrenal, obteníase una curva circulatoria de extracto suprarrenal, pues su acción predominaba. Pero el conejo muere si la dosis de extracto hipofisiario es mortal.

A este trabajo muy interesante deseo hacerle algunas observaciones. La protección que produjeron los extractos tiroideo o de lóbulo glandular de hipófisis puede depender de una acción específica, como parecen sospechar Conti y Curti, pero puede ser debida a una taquifilaxia banal, no específica. En efecto, la inyección conjunta no fué francamente protectora.

En cuanto a la asociación suprarreno-hipofisiaria, produce resultados que varían según las dosis respectivas (véase "Asociación adrenalino-hipofisiaria"). La toxicidad de la mezcla es mayor, como hemos comprobado Renon y Delille, Garnier y Schulmann, nosotros, etc.

Parisot (2) procuró averiguar la acción de los extractos de hipófisis en 3 conejos inyectados en las venas con extracto tirodeo. Inyectaba primero 3 $c^3$ de extracto tiroideo Chaix y a los 6 días observaba: adelgazamiento, ascenso térmico de 1º5 a 2º, taquicardia, diarrea. Reinyectó a un conejo con extracto tiroideo mezclado con igual dosis de extracto hipofisiario: el peso del animal dejó de bajar, quedó estacionario, y después de cuatro días no hubo más diarrea, la taquicardia casi se anuló, el peso aumentó. En los otros 2 conejos inyectados con extracto tiroideo solo, los síntomas persistieron y se acentuaron; así uno perdió 450 gr., otro 580 gr., mientras que el primero ganó en 3 días 72 gr.

En un segundo experimento inyectó la mezcla a un conejo, y el extracto tiroideo

(1) Conti A. y Curti O., *Contribución al estudio de los efectos fisiológicos de los extractos tiroideos e hipofisiarios sobre la circulación*, «Bollettino di Scienze Mediche», Bologna 1906, fsc 2; an in «Arch. Ital. de Biologie.», 1907.

(2) Parisot, in Delille, Tesis de Paris 1909.

a otros dos. A los 7 días la sintomatología fué intensa en los 2 últimos y comenzó más débil en el primero solamente a los 12 días. El extracto hipofisiario disminuía y atenuaba, pues, considerablemente los síntomas de intoxicación tiroidea.

Renon y Delille (1) han experimentado en conejos. Los extractos simples son tóxicos en el orden siguiente: suprarrenal, ovario, tiroides, hipófisis. El extracto hipofisiario total inyectado a un conejo nuevo, junto con extracto suprarrenal, no ha disminuído la toxicidad de este último. Lo mismo sucedió con extracto de lóbulo anterior. Los conejos a quienes se hicieron inyecciones previas de extracto total, murieron al recibir débiles dosis de extracto suprarrenal. En cambio, los conejos sometidos a las inyecciones de lóbulo anterior resistieron más que los conejos sanos a la inyección de suprarrenal. El extracto total de hipófisis parece diminuir, en algunos casos, la toxicidad del ovárico. La asociación tirohipofisiaria no produjo ningún síntoma aparente. Por fin, una coneja inyectada simultáneamente con dosis mínimas de extracto de hipófisis, de suprarrenal, de ovario y de tiroides murió a las pocas horas. Los autores han estudiado histológicamente las principales glándulas. Hacen presente que la interpretación de estos experimentos es muy difícil y esperan nuevas investigaciones al respecto.

*Asociación extracto hipofisiario total - extracto suprarrenal.*—Hipófisis: congestión considerable, muy numerosas células eosinófilas, muy abundante substancia coloide intra y extracelular. Tiroides: congestión considerable, focos hemorrágicos, coloide poco abundante, numerosas vesículas grandes, muchas vesículas vacías o casi vacías. Suprarrenal: congestión, aspecto de hipofunción consecutiva a hiperfunción. Hígado: congestión a predominio perisuprahepático. Bazo y pulmones, congestión. Riñones: ligera congestión.

*Asociación extracto de lóbulo anterior - extracto suprarrenal, en animales con* 15 *inyecciones precedentes de extracto de lóbulo anterior.*—Hipófisis: congestión, grandes placas de células acidófilas, pero numerosas cromófobas, poca coloide extracelular. Tiroides: vesículas muy voluminosas, apretadas entre ellas, coloide muy abundante. Suprarrenales: ligero grado de hiperepinefria. Hígado: congestión. Bazo y pulmones: congestión ligera. Riñones: congestión muy marcada, lesiones protoplásmicas del epitelio de los tubos contorneados.

*Asociación extracto hipofisiario total - extracto ovárico.*—Hipófisis: congestión muy marcada, células eosinófilas numerosas, pero grandes acumulos de cromófobas, poca coloide extracelular. Tiroide. normal, sin congestión. Suprarrenales: ligero grado de hipoactividad, ninguna congestión neta. Hígado: congestión. Bazo y pulmones: ligera congestión. Riñones: ninguna congestión neta ni lesión glomerular aparente, lesiones protoplásmicas en islotes de las células de los tubos contorneados.

*Asociación extracto hipofisiario total - extracto tiroideo.*—Hipófisis: tiroides, riñones y bazo normales. Suprarrenales: ligero grado de hiperepinefria. Hígado: degeneración granulo-grasosa en la periferia del lóbulo. Pulmones: ligera congestión.

*Conclusiones.*—La asociación hipofisiaria suprarrenal no es ventajosa. En la asociación tirohipofisiaria, el extracto tiroideo impide la acción tiroidea del extracto hipofisiario, éste, a su vez, impide la caquexia tiroidea.

Bürgi y Traczewski (2) han estudiado la acción del Pituglandol asociado al extracto tiroideo sobre el corazón de rana.

Según Böe (3), la alimentación tiroidea disminuye la acción paralizante de la pituitrina sobre la hiperglicemia adrenalínica. En cambio esta acción paralizante está aumentada en los animales tireoprivos.

Parhon y Golstein (4), queriendo obtener síntomas acromegálicos, hicieron absorber macerado tiro-hipofisiario a un perro castrado. El animal murió pronto, sin deformaciones óseas; a la autopsia hallaron una congestión considerable de la hipófisis con muchas células eosinófilas y abundante coloide en la tiroides, nada anormal en suprarrenales y páncreas, congestión de hígado y riñones.

Hagamos observar, por fin, el antagonismo que Falta e Ivcovic han observado entre la acción de los extractos de los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis.

Perrin y Remy (5) han observado que las conejas inyectadas con extracto de hipófisis rara vez son fecundadas, pero la inyección ulterior de extracto tiroides anula esa acción.

(1) Renon L. y Delille A., *Sobre los efectos de los extractos de hipófisis, de tiroides, de suprarrenales, de ovario empleados en inyecciones intraperitoneales en el conejo (inyecciones simples y combinadas)*, 1.ª nota: «C. R. Soc de Biol.», 13 Junio 1908; 2.ª nota: «C. R. Soc. de Biol », 28 Noviembre 1908.

(2) Burgi y Traczewski, *Sobre la acción de los extractos de órganos sobre el corazón*, «Biochem. Zeitschr.», 1914, LXVI, 417.

(3) Böe G., *Importancia de la Tiroides para el recambio hidrocarbonado*, «Biochemische Zeitschrift», 1914, LXIV, 451.

(4) Parhon y Golstein, *Secreciones Internas* 1909, p. 709.

(5) Perrin y Remy, *Influencia de diversas secreciones internas sobre la aptitud a la fecundación*, «C. R. Soc. de Biologie», 1912, LXXII, 42.

Algunos discípulos de Asher han estudiado la influencia recíproca de los extractos tiroideo y pituitario. Shigeshi Kakehi (1) investigó la acción cardíaca de ambos preparados, solos, asociados o con adrenalina. Backmann, (2) la acción renal.

(1) Asher Leon, *Influencia de las secreciones internas, en especial de la secreción tiroidea y la adrenalina sobre el corazón superviviente de mamífero.* — Shigeshi Kakehi, *Corazones supervivientes de animales normales y tiroprivos*, «Zeitch. f. Biol.», 1916, LVII, 57-82-104-128 in «Physiol Abstr.», 1916, I, N.º 9, 427.
(2) Asher Leon, *Contribución a la fisiología de las glándulas.* — Shigeshi Kakehi, *Investigaciones sobre el modo de acción de la secreción tiroidea sobre el corazón de animales normales y tiroprivos*, «Zeitschr. f. Biol.», 1916, LVII, 104-128. — Backman, *Influencia de los extractos tiroideos e hipofisiarios sobre los vasos renales*, «Zeitschr. f. Biol.», 1917, II, Nos. 4 y 5, 269.

## ÍNDICE DE CAPÍTULOS


| | Página |
|---|---|
| Introducción | 5 |
| Objeto de las investigaciones fisiológicas con extractos de órganos. | 7 |
| Capítulo I. — La glándula hipofisiaria. Estructura y composición química | 9 |
| Capítulo II. — Los principios activos de los extractos hipofisiarios | 23 |
| Capítulo III. — Conocimientos generales para la preparación de los solutos o extractos hipofisiarios | 41 |
| Capítulo IV. — Toxicidad | 50 |
| Capítulo V. — Modificaciones producidas por los extractos de hipófisis en diferentes órganos | 62 |
| Capítulo VI. — Acción sobre la circulación | 72 |
| Capítulo VII. — Acción sobre el corazón | 103 |
| Capítulo VIII. — Acción sobre la sangre | 116 |
| Capítulo IX. — Acción sobre la respiración | 120 |
| Capítulo X. — Acción sobre los músculos | 133 |
| Capítulo XI. — Acción sobre el músculo estriado | 163 |
| Capítulo XII. — Acción sobre el crecimiento general y sexual y sobre otros fenómenos de crecimiento, regeneración, etc. | 166 |
| Capítulo XIII. — Acción sobre el metabolismo | 174 |
| Capítulo XIV. — Acción sobre las secreciones | 187 |
| Capítulo XV. — Acción sobre el sistema nervioso | 236 |
| Capítulo XVI. — Sobre la pretendida acción antitóxica de los extractos hipofisiarios | 239 |
| Capítulo XVII. — Fisiología comparada de los principios activos de la hipófisis | 247 |
| Capítulo XVIII. — Acción comparada de la adrenalina y de los principios activos de los extractos hipofisiarios | 255 |
| Capítulo XIX. — La Asociación adrenalino-hipofisiaria | 263 |
| Capítulo XX. — Asociación con otros extractos glandulares, tiroideo, caspular, ovárico | 273 |

## ÍNDICE DE AUTORES


Abel, 31, 35.
Abderhalden, 245.
Accame, 140, 146, 148, 210, 262, 264.
Achúcaro, 16, 42.
Adam Kiewicz, 21.
Adams, 32, 33, 34, 35, 48, 87.
Addis, 226.
Airila, 81, 264.
Aldrich, 24, 31, 34, 168, 171, 255.
Allers, 24.
Alquier, 53, 63, 64, 65, 70, 71, 174, 235.
Ancel, 29, 30, 32, 33, 87, 156.
Anosoff, 116.
Arai, 47.
Arena, 47.
Argañaraz, 161, 260, 264, 265, 266.
Armour, 227.
Asher, 106, 227, 274, 275.
Auerbach, 146.
Austoni, 104, 117, 258, 262.
Azam, 83, 227.
Aznar, 240, 242.
Bab, 172, 260, 262.
Baduel, 42, 63, 70, 71, 258, 262.
Backmann, 227, 275.
Baehr, 139, 259, 270.
Bainbridge, 82, 102.
Balard, 85.
Bar, 85.
Barbour, 258, 262.
Barger, 24.
Barnett, 226.
Bassedow, 83.
Batty Shaw, 258, 262.
Baudoin, 29, 32, 33, 67, 70, 71, 80. 83, 106, 116, 155, 224, 261, 262.
Bauer, 38, 238.
Baumann, 19.
Bayer, 133, 146, 159, 237, 259, 269.
Beaulieu, 229.
Beck, 77.
Becco, 81, 85, 92, 106, 108, 127, 149, 225, 229, 234.
Beerfeld, 82.
Behle, 144.
Behrenroth, 68, 70, 85, 169, 171, 172.
Bell (Blair), 24, 42, 78, 146, 148, 151, 156, 259, 262.
Benedicenti, 261, 262.
Bensaude, 140.
Berg, 229.
Bernstein, 47, 174, 175, 234, 258, 262, 264, 269.
Bertelli, 117, 238.
Beruti, 144, 148, 157.
Beyer, 259, 262.
Bidder, 74, 94.
Biach, 229.
Bidwell, 148.
Biedl, 32, 35, 38, 45, 47, 55, 74, 75, 78, 104, 108, 111, 115, 152.
Bieling, 117.
Bishop, 148.
Bissemski, 137.
Blum, 261, 262.
Boe, 274.
Boehncke, 239.
Bolaffio, 175.
Bonis, 24, 77, 99, 103, 137, 143, 144, 257, 259, 262.
Bonnamour, 258, 262.
Bonorino Udaondo, 144, 148.
Borchardt, 24, 140, 159, 261, 262.
Boruttau, 85, 259, 260, 262.
Bose, 50, 82, 120, 161, 227.
Bossi, 260, 262.
Bottazi, 140, 143, 148, 161, 165, 262, 269.
Bouin, 29, 30, 32, 33, 87, 155.
Boyé, 116, 258, 262.
Braun, 258, 262.
Brodie, 257, 259, 262.
Brüning, 28, 29, 49, 55, 80, 87, 136, 155.
Bryant 47.
Buetow, 19.
Bürgi, 106, 274.
Burnett, 170, 172, 173.
Burroughs Wellcome, 49, 80, 87, 97, 124, 153, 164, 168, 214, 225, 233, 234, 240, 245, 266.
Cahn, 150.
Campbell 101, 137, 257, 258, 262.
Camus, 131.
Candler, 78, 224.
Cannon, 16.
Cantón, 159, 243.
Carlson, 16, 38, 245.
Carnot, 41, 68, 172, 235, 257, 260, 262.
Carraro, 42, 51, 63, 70, 71, 76, 78, 89, 92, 104, 135, 156, 235, 236, 257, 258, 262.
Carrión, 39, 49, 52, 76, 83.
Caselli, 9, 74, 166, 171.
Castaigne, 227.
Castelli, 19.

Catanzaro, 153.
Catell, 16.
Cattapano, 159, 260, 262.
Ceccaroni, 227, 235.
Centeno, 215.
Cerletti, 66, 70, 166, 171, 172.
Cervera, 137, 265, 269.
Cevidalli, 24.
Chaix, 49, 55, 64, 273.
Charteris, 153.
Chauveau Marey, 87, 101, 104, 108, 139.
Cheyne Stokes, 120.
Choay, 80, 83.
Christeller, 47.
Ciovini, 117.
Citelli, 47.
Civalleri, 47.
Clark, 170, 171, 172.
Claude, 67, 70, 71, 80, 83, 106, 111, 224, 261, 262, 263.
Cleghorn, 73, 102.
Codina Castellvi, 148.
Collina, 74.
Colton, 148.
Comessatti, 255.
Comte, 21.
Conti, 50, 263, 273.
Cornevin, 211.
Coombs, 165, 221.
Corper, 170.
Courtright, 127.
Cow, 99, 137, 226, 257, 262.
Cramer, 24, 26, 33, 34, 159, 260, 262.
Crawford, 31, 82, 135, 146, 255, 257.
Creutzfeldt, 36.
Crookshank, 140.
Crowe, 36, 55, 67, 71.
Csepai, 264.
Curti, 50, 263, 273.
Cushing, 16, 36, 37, 38, 46, 49, 55, 67, 70, 71, 155, 225, 227, 261, 262.
Cyon, 23, 33, 50, 73, 74, 75, 77, 79, 89, 92, 94, 95, 108, 133, 135, 227, 236, 237.
Dale, 24, 29, 39, 40, 77, 81, 97, 99, 101, 103, 133, 134, 135, 146, 150, 151, 155, 156. 217, 236, 237, 257, 258, 260, 262.
Dandy W. E., 16.
Delille, 47, 52, 54, 55, 60, 64, 65, 70, 71, 76. 83, 101, 117, 120, 135, 174, 224, 227, 230, 235, 262, 263, 265, 273, 274.
Delprat, 170.
Denis, 19, 255.
Desbouis, 258, 262.
Dessy, 260, 262.
Dialti, 67, 70, 71, 171, 172, 224.
Dixon, 140, 257, 262.
Doyon, 259.
Dragendorff, 28.
Dunan, 26, 67, 70, 120, 146, 168, 171, 176. 224.
Ebeler, 150.
Edinger, 36.
Edkins, 217.
Edmunds, 261, 262.
Edsall, 175.
Ehrlich, 26.
Ehrmann, 42, 79, 159, 260, 262.
Einis, 106.
Eirenhardt, 217.
Elliot, 255, 257, 258, 259, 262.
Emsmann, 217.
Engeland, 19, 26, 33, 155.
Erdheim, 47.
Erenfried, 148.
Escudero, 68, 69, 71, 262.
Etienne, 52, 55, 64, 70, 71, 77, 120, 156, 224. 258, 262.
Ewald, 19.
Fabre, 157.
Fagiuoli, 173.
Falta, 47, 78, 102, 117, 127, 151, 174, 175, 225, 227, 238, 258, 262, 274.
Faure Beaulieu, 220.
Fawcett, 145.
Farini, 237, 229, 235.
Fedelli, 148.
Fenger F., 17, 18, 19, 22, 31, 35, 249.
Ferrari, 150.
Fleming, 151, 231.
Flexner Jobling, 21, 172, 173.
Finochietto, 37.
Flores, 115.
Foderá, 42, 60, 78, 104, 136, 146, 259, 262.
Folin, 255.
Fraenkel, 82, 102.
Franchini, 42, 45, 47, 55, 57, 59, 66, 70, 71, 79, 146, 172 176, 224, 235, 260, 262.
Franck Fr., 87, 101.
Frankl Hochwart, 133, 150, 151, 152, 217, 237, 259, 260, 262.
Frazer, 47.
Frey, 229.
Fröhlich, 35, 81, 124, 133, 135, 137, 139, 150, 151, 152, 217, 237, 257, 258, 259, 260, 262, 264.
Fröhner, 211.
Frouin, 217.
Fühner, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 41, 49, 55, 59, 80, 101, 124, 127, 130, 143, 151, 152, 155, 156, 216, 233, 258, 262.
Fursey, 148.
Grandis, 260.
Gaing, 215.
Gabriels, 225.
Gaddie, 148.
Gaglio, 74, 75.
Gamma, 82, 161, 260, 265, 269.
Gargiulo, 116, 258, 262.
Garnier, 51, 76, 106, 108, 226, 234, 264, 269. 273.
Garrelon, 127, 131, 258, 262.
Geber, 176.
Gemelli, 9, 21, 36, 239.
Gentes, 16, 235.
Ghedini, 81, 148.
Giavedoni, 225.
Gilbert, 41.
Ginsburg, 144.
Githens, 161, 260. 265, 269.
Giusti, 16, 37, 43, 140, 146, 148, 210, 229. 247, 249, 251, 261, 262, 264.
Gley, 118.
Goetsch, 16, 36, 37, 38, 70, 71, 155, 171, 172 174, 262.
Golla, 82, 102, 139.
Golstein, 51, 54, 66, 70, 71, 168, 171, 235, 274.
Goñalons, 20, 216.
Gouget, 52, 258, 262.
Grandis, 262.
Graul, 229.
Grigaut, 20.
Gudernatsch, 169, 171, 172.
Guerrini, 9, 21, 62, 65, 66, 67, 70, 239.
Guggenheim, 32, 33, 34, 35, 39, 81, 127, 153.
Guggisberg, 152.
Guglielmetti, 163, 260.
Gunn y Gunn, 153, 260, 269.

Hackett, 145.
Haberfeld, 47.
Hahl, 156.
Halliburton, 19, 78, 140, 224.
Hallion, 39, 52, 53, 55, 63, 64, 65, 70, 71, 76, 83, 97, 99, 101, 135, 140, 174, 234, 235, 257, 262.
Hamburger, 42, 78, 79, 144.
Hamilton, 39, 40, 82.
Hammerbacher, 211.
Hari, 258, 262.
Harrower, 165.
Hardoy, 229.
Harvey, 36, 66, 71, 148.
Hecht, 106.
Hedbom, 73, 103.
Heger, 261, 262.
Heidelberg, 153.
Herrera Vegas, 37.
Herring, 23, 26, 33, 34, 35, 36, 42, 45, 75, 82, 99, 102, 133, 135, 153, 154, 155, 225, 234, 249, 251, 253, 254, 257, 262.
Herry, 116.
Herter, 262.
Herzberg, 152.
Hewlett, 85.
Hill, 74.
Hofbauer, 102.
Hoffmann, 124, 150.
Hofstätter, 150, 156.
Hoppe Seyler, 229.
Homans, 36, 55, 67. 71.
Hoskins, 80, 81, 118, 146, 148, 170, 171.
Houghton, 77, 78, 79, 135, 137, 224, 235.
Houssay, 16, 22, 24, 26, 32, 33, 34, 37, 40, 42, 43, 45, 46, 70, 71, 74, 75, 78, 79, 80, 94, 99, 101, 104, 108, 116, 120, 124, 127, 131, 134, 136, 139, 140, 143, 144, 146, 149, 150, 151, 154, 155, 161, 163, 210, 217, 229, 237, 239, 247, 249, 257, 258, 259, 260. 261, 262, 264, 269, 270.
Howell, 42, 72, 74, 77, 108.
Huchard, 363.
Hunter, 19.
Hürthle, 81.
Ibañez Puiggari, 144, 148, 149, 150.
Iraeta, 159, 214, 242.
Iscovesco, 20, 67, 70, 169, 171, 225, 235.
Itagaki, 153, 260.
Iveovic, 68, 78, 127, 274.
Izar, 173.
Jackson, 140.
Jacobson. 16, 36, 245, 262.
Jaeger, 85.
Johnston, 224.
Januschke, 150, 259, 262.
Joris, 16.
Josserand, 52.
Josué, 52, 258, 262.
Joteyko, 163, 260, 262.
Kakehi, 275.
Kato, 164, 165.
Kayserling, 258, 262.
Kepinow, 263, 264, 265, 269.
King, 99, 144, 148, 225, 234, 235.
Kirmisson, 149.
Kleemann, 17.
Klotz, 19, 79, 80, 148, 172, 235, 260, 262.
Knoop, 32.
Koch, 19, 239, 262.
Kohn, 16.
Kojima, 68, 70, 71.
Kon, 47.
Konrad, 148.
Konschegg V., 229.
Kozawa Shuzo, 117.
Kramer, 37.
Kraus, 19.
Krause, 140, 265.
Kumpiess, 229.
Kutscher, 19, 26, 33, 155.
Laidlaw, 39, 40, 151, 155, 156.
Lahille, 229, 247, 249, 251.
Lanari, 111, 140.
Langendorff, 137, 257, 262.
Langerhans, 64, 71.
Langley, 102, 139, 165, 255, 158, 259, 260 261, 262.
Langlois, 127, 131, 258, 262.
La Roche, 124.
Launois, 16, 21.
Läwen Trendelenburg, 39, 134, 136, 137, 164, 263.
Leake, 148.
Le Maire, 235.
Lépine, 35.
Lereboullet, 229.
Levi, 47.
Levandowski, 168, 171, 258, 259, 260, 262.
Lewis, 17, 37, 42, 43, 78, 168, 171.
Lhuerre, 16.
Lieb, 153.
Liebermeister, 74.
Lifschitz, 16.
Livon, 35, 36, 74, 75, 76, 92, 94, 108, 116, 156, 258, 262.
Locke, 220.
Lo Mónaco, 74.
Loredan, 99, 137, 257.
Lothringer, 9.
Lovellet, 82.
Löwi, 260, 262.
Lucatello, 224, 235.
Lucien, 65, 70.
Lusena, 74, 75.
Maag. 43, 251, 261, 262.
Mc. Cord, 17, 78, 136, 237, 247.
Macht, 99, 139.
Mc. Ilroy, 148.
Mackenzie, 38, 211, 214, 249, 261, 262.
Mc. Peek, 80, 81, 118.
Magnus, 99, 135, 234, 257, 262.
Mairet, 50, 82, 120, 161.
Malcohn, 18, 19, 175, 224.
Malinowsky, 156.
Marañón, 57, 68, 71, 227, 235, 240, 242, 264. 269.
Mariante, 243.
Marinesco, 227.
Markeloff, 165.
Marsiglia, 172.
Martín, 16, 47. 58.
Martínez, 144, 148.
Masay, 50, 51, 52, 75.
Massa, 245.
Mathews, 37, 42, 43, 78.
Mathieu, 55, 80, 134, 136, 144, 145, 152, 156, 265.
Mattirolo, 82, 161, 260, 265, 269.
Maxwell, 170, 171.
May, 32, 35, 82, 171.
Means, 225.
Medina, 146.
Meister Lucius, 28, 29, 49, 55, 80, 87, 136. 153, 155.
Meltzer, 157, 159, 161, 260, 261, 262, 265, 269.
Méndez, 265.

Merck, 163.
Merrill, 77, 99, 135, 137, 224, 234, 235.
Mett, 221.
Meyer, 99, 258, 262.
Meyers, 24, 66, 71.
Von Meyemburg, 226, 229.
Mezzadra, 37.
Midulla, 143, 144, 259, 262.
Miller, 37, 42, 43, 78, 168, 171, 175.
Millón, 21, 28.
Mochi, 172, 176, 224.
Moraczewsky, 175.
Morel, 101, 245.
Motzfeldt, 226, 229.
Moynihan, 148.
Müller, 106, 108.
Mummery, 77, 80, 120, 135, 236, 258.
Musser, 85, 148, 227.
Nadel, 106.
Neu, 172.
Neubauer, 81, 101.
Neubert W., 19.
Nice, 127.
Niculescu, 85, 152, 264.
Northrop, 170.
Novi, 47.
Ogawa, 262.
Oliver, 8, 23, 72, 92, 101, 108, 136, 217, 257. 260, 262.
Olivo, 81.
Orihuela, 148.
Or owski, 52.
Osborne, 23, 33, 42, 75, 249.
Oppenheim, 239.
Ostenberg, 31.
Oswald, 175.
Ott, 66, 99, 101, 118, 146, 150, 151, 224, 234, 245, 261, 262.
Owens, 149.
Ogawa, 257.
Pachón, 85, 97, 111.
Paderi, 19.
Pagniez, 227.
Pal, 77, 78, 99, 127, 137, 159, 221, 225, 245, 257, 259, 262.
Panella, 260, 262.
Pancoast, 148.
Pancrazio, 24.
Pankow, 60, 79, 124.
Papin, 101.
Pardi, 68.
Pardo Castelló, 148.
Parhon, 54, 66, 70, 71, 168, 171, 175, 225, 274
Parisot, 52. 54, 55, 64, 65, 70, 71, 77, 78, 80, 82, 101, 120, 134, 136, 144, 145, 152, 156, 224, 227, 258, 262, 265, 273.
Parke Davis, 49, 78, 79, 80, 87, 102, 117, 140, 146, 159, 225, 237, 263.
Pascual, 57, 68, 71, 235.
Paton, 79, 80, 104, 261, 262.
Patta, 77.
Paulesco, 35, 46.
Pauly, 28, 32, 39, 225.
Pawlow, 217.
Pearl, 169, 170, 171, 172.
Pellissier, 157.
Pemberton, 221, 261, 262.
Pende, 47.
Pendleton Kramer, 37.
Pentimalli, 101, 135, 137, 224, 235.
Perere, 65.
Peremeschko, 9.
Perrin, 55, 169, 171, 172, 274.
Peter, 133, 146, 237, 259, 262, 269.
Pfaundler, 66.
Philippson, 257, 262.
Picado, 269.
Piccioli, 172.
Pick, 35, 81, 124, 135, 137, 139, 152, 257, 258, 259, 262, 264, 270.
Pilcher, 78, 102, 136, 139, 237.
Pimentel, 149.
Pincoffs, 31, 35.
Pirrone, 8, 9, 21, 74, 239.
Pittau, 42, 60, 78, 104, 136, 146, 259, 262.
Pittenger, 153.
Pizarro, 150.
Plumier, 81, 92, 106, 108, 225, 234, 258, 262.
Pollak, 259, 262.
Popeia, 245.
Popielski, 32.
Poppi, 47.
Porak, 80, 83, 101, 106, 111, 118.
Porcelli Titone, 139.
Porrit, 148.
Porter, 19, 103, 111.
Potain, 83.
Priestley, 175.
Quadri, 234, 264, 269.
Quercia, 101, 135, 137, 224, 235.
Quinquaud, 118.
Rabe, 106.
Rabens J., 16.
Rahe, 145, 165, 221.
Rawls, 148.
Rees, 227.
Recasens, 159.
Reiner, 74, 75.
Remy, 55, 156, 169, 171, 172, 274.
Renon, 52, 54, 60, 64, 70, 71, 82, 83, 120, 224, 227, 235, 263, 265, 273, 274.
Renther, 157.
Renton, 148.
Richet, 87.
Richards, 261, 262.
Richter, 176, 229.
Riese, 140.
Ringer Locke, 40, 47, 76, 77.
Rinkbieter, 136, 137.
Rist, 97.
Robertson, 21, 35, 170, 171, 172, 173.
Roche, 49, 87.
Rock, 127.
Roger, 221.
Rogers, 145, 165.
Romaña, 229, 231.
Römer, 226, 229, 265.
Rose, 32, 35.
Rossi, 66, 70.
Rosique, 227.
Roth, 22, 33, 39, 40, 49, 153, 155, 247.
Rohrig, 211.
Routier, 80, 83, 106, 111.
Rouiller, 31.
Rowe, 40, 82.
Ruggieri, 235.
Rubinraut, 175.
Van Rymberk, 74.
Sack W., 176.
Salvioli, 42, 51, 76, 78, 89, 92, 104, 135, 236, 257, 262.
Sandri, 16, 42, 45, 54, 58, 66, 70, 71, 77, 168, 171, 235.
San Martín, 37.
Santi, 17, 143, 259.
Santulli, 117, 258, 262.
Schäfer, 8, 23, 24, 26, 33, 34, 42, 48, 50, 72. 75, 85, 92, 99, 101, 108, 135, 136, 169, 171, 176, 214, 217, 221, 225, 234, 235, 249, 257, 260, 261, 262.

Schering, 49, 153.
Schickele, 85.
Schiff, 172, 174.
Schlimpert, 17, 102, 136, 139, 247.
Schmid, 157.
Schmidt, 21, 32, 35, 82, 170.
Schneidernaudel, 52.
Schnitzler, 19.
Schreger, 74.
Schulmann, 226 234, 264, 269, 273.
Schwartz, 146.
Schwarz, 55, 120.
Schweeger, 117, 228.
Scott, 101, 118, 151, 214, 245, 261, 262.
Senge, 152.
Shamoff, 16, 34, 146, 148, 227.
Shaw, 258.
Shaw, 258, 262.
Sheen, 75.
Shewky, 226.
Siccardi, 99, 137, 257.
Sigeshi Kakeshi, 106.
Siguret, 85, 157.
Sikes, 78, 224.
Silvestrini, 42, 50, 76, 161, 260, 263.
Simpson, 19.
Slavu, 260, 262.
Solis Cohen, 140.
Sollmann, 78, 102, 136, 139, 224, 237.
Spaeth, 40, 161, 260.
Stanley, 148.
Starkenstein, 80.
Starling, 258, 262.
State, 227.
Stenstrom, 234, 264, 269.
Steuernagel, 225.
Stooland, 99, 225, 235.
Studeny, 235.
Studzinsky, 32, 79.
Stumpf, 211.
Sugimoto, 35, 152.
Surface, 169, 171, 172.
Sussana, 99, 137, 257, 262.
Sweet, 221, 261, 262.
Symes Legge, 77, 80, 120, 135, 226, 258.
Szimonowiez, 72.
Tanret, 24, 26, 32.
Tanzk, 175.
Tedeschi, 111, 117, 229, 235, 258, 262.
Tedesco, 175.
Thaon, 21, 50, 57, 67, 70, 71, 76, 92, 108, 235 239.
Thevenot, 258, 262.
Thompson, 175, 224.
Tigerstedt, 81.
Torreta, 140, 259, 262.
Tourneux, 47.
Traczewski, 106, 274.
Traube, 35, 74, 81.
Trefogli, 6, 12, 13, 14, 15, 68.
Trendelenburg, 39, 134, 136, 137, 164, 259, 262, 263, 265.
Trerotoli, 165, 227, 235, 260, 262, 264.
Trevan, 82, 102.
Tribe, 258, 262.
Tumpowsky, 144.
Urechia, 54, 56, 245.
Van de Pas, 37.
Van der Kleed, 153.
Van der Velden, 85, 225, 229, 235.
Vas, 175.
Vayssiéres, 85.
Veccia, 60, 70, 78, 81, 176, 225.
Verdun, 263.
Vincent, 23, 33, 42, 48, 50, 77, 249.
Vorpahl, 169.
Waddell, 143, 150, 153, 159, 259.
Watson, 79, 80.
Wassermann, 21.
Wassing, 36, 38.
Wasenius, 156.
Watanabe, 32, 35, 82, 118, 135, 146, 255, 257.
Watson, 104.
Weed L. H., 16, 227.
Weidel, 32.
Wei, 116, 258, 262.
Weinberg, 69.
Weiss, 19, 140, 172, 265.
Wells, 19.
Wernike, 258, 262.
Werschinin, 104, 106, 264.
Westermark, 156.
Wiechowski, 43, 60.
Wiggers, 97. 257, 258, 262.
Wilenko, 258, 262.
Williams, 106.
Wulzen, 169, 171, 172.
Young, 146, 148, 269.
Zanfrognini, 24.
Zueblin, 140.
Zuelzer, 262.

# BIBLIOGRAFÍA

La bibliografía que adjuntamos es, con mucho, la lista más extensa de publicaciones hechas sobre la hipófisis cerebral. La fuimos coleccionando desde hace 10 años, a medida que realizábamos nuestras investigaciones. Muchas fichas llevaban un resumen del trabajo; pero no es posible publicarlas así por el desembolso que importaría su impresión.

Hemos revisado prolijamente todas las bibliografías que llegaron a nuestras manos. Buscamos los trabajos en sus fuentes originales, siempre que fué posible. Debimos hacer traer expresamente revistas, libros y tesis.

Sin embargo, esta bibliografía presenta defectos graves, tan serios, que hemos vacilado en publicarla. En primer lugar contiene errores que no pudimos evitar. Por otra parte, no pudimos consultar en los trabajos originales, aproximadamente como la mitad de las publicaciones citadas. La lista es incompleta. Las abreviaturas no han sido hechas uniformemente. Por fin, y es la mayor falta, los títulos de los trabajos están traducidos al castellano.

Si los defectos tuvieran excusas, lo que no creemos, podríamos invocar que esta lista fué comenzada cuando éramos estudiantes y no conocíamos la técnica bibliográfica. Luego hubo que proseguirla porque era demasiado lo hecho para que fuera posible rehacerla fácilmente.

A pesar de todo, esperamos que pueda ser útil a los que se ocupan de investigaciones experimentales y clínicas, como nos lo fué a nosotros.

El análisis metódico de la bibliografía no pudo hacerse, pero es posible que lo publiquemos más tarde, aunque será forzosamente incompleto.

# BIBLIOGRAFÍA


**Aafons** — Empleo de los extractos hipofisiarios en la práctica obstétrica y ginecológica. "The Lancet" 1910, 1828, an in "Semaine Médicale", 4 Enero 1911. "Resumen de Comunicación al V Congreso de Obstetricia y Ginecología de St. Petersburgo", Setiembre 1910, 1828.

**Aarons** — Extractos hipofisiarios en hemorragias post partum. "Saint Antony's Hospital North Cheam", an in "La Gynécologie, Marzo 1912, 194.

**Abrahamson J. y Climenko H.** — Estudio de cien casos elegidos de enfermedades de la hipófisis. 'Journ. Amer. Med. Ass.", 28 Julio 1917, LXIX, N. 4, 281.

**Abramow S.** — Sobre las modificaciones de la hipófisis en la difteria experimental. "Virchows Archiv ", 1914, CCXIV.

**Abt, I. A. y Strouse .S** — Observaciones sobre diabetes traumática en los niños. "Amer. Journ. Med. Sc.", 1911 CXLI, 338-350 y "Journ. Amer. Med. Ass.", XXXIII, 141.

**Accame, Houssay y Giusti** — (Ver Houssay, Giusti y Accame).

**Achard Ch y Loeper** — Gigantismo, acromegalia y diabetes. "Nouv. Icon. de la Salpêtriére", 1900, XIII.

**Achard y Loeper** (disc. Brissaud) — Sobre el tambor mayor K. "Societé de Neurologie", 3 mayo 1900. — "Nouv. Icon. de la Salpetr.", mayo 1903.

**Achard Ch. y Desbouis G.** — La insuficiencia glicolítica provocada por el extracto de hipófisis y por la adrenalina. "C. R. Soc. de Biol.", 1 Marzo 1913, 467.

**Adams, H. S.** — La alteración térmica del principio ocitócico de las soluciones pituitarias. "Journ. Biol. Chemistry", 1917, XXX, N. 2, 235.

**Addari F.** — Endotelioma de la hipófisis sin acromegalia. "Riforma Médica", 1910, N. 7, 181.

**Addis, T. y Barnett, J. D.** — Efecto de la Pituitrina y adrenalina sobre la función de excreción de urea del riñón. "Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.", 1916, XIV, 49, 1208.

**Addis T., Barnett G. D. y Shevky A. E.** — La regulación de la actividad renal. V. Regulación por la Pituitrina de la excreción de la urea. — "The Amer. Journ. of Physiol.", 1918, XLVI, N.º 2, 52.

**Addis E., Foster M. G. y Barnett G. D.** — La regulación de la actividad renal. VI. Efectos de adrenalina y Pituitrina sobre la acción del riñón. — "Amer. Journ. of Physiol.", 1918, XLVI, N.º 2, 84.

**Addison, W. H. F.** — Cambios celulares en la hipófisis de la rata albina después de la castración. "Anatom. Record." (Phila.) 1916, X, 1, in "Physiol. Abstr.", II, 2583. "The Journ. of. Comparative Neurol.", 1917, XXVIII, 441.

**Addison, W. H. F.** — El aparato de Golgi en las células de la parte glandular distal de la hipófiisis. "Anatom. Record" (Phila.) 1917, XI, 317. Cit "Endocrinology", 1917, I, N. 3, 348.

**Adler L.** — Un caso de acromegalia. "New York Countey Med. Assoc.", 15 Octubre 1898. "New York Med. Monatschr.", Mayo 1889.

**Adler L.** — Estudios de metamorfosis en larvas de batracios, I. Extirpación de glándulas endócrinas. A. Extirpación de la hipófisis. "Arch. f. Entwick.", 1914, XXXIX, 21-45.

**Agazzi y Cesa Bianchi** — (Ver Cesa Bianchi y Agazzi).

**Agostini** — Un caso de dispituitarismo por tumor maligno de la hipófisis. "Riv. di Path. nerv. e mentale", 1899 169 "Ibid", Noviembre 1904, an in "Revue Neurol", 1899, 451, an in "Arch. Ital. Biol.", 10 Mayo 1905.

**Ahlfeld** — Niños gigantes. "Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynakol', 1912, LXVII, fsc. 3.

**Airila y Tigerstedt** — (Ver Tigerstedt y Airila).

**Airila, Y.** — Contribución al conocimiento de la Pituitrina. "Skand. Arch. f. Physiol", 1914, XXXI, 381, 387.

**Albasanz Echevarria, Salvador** — Un caso de acromegalia y diabetes (consideraciones). "Clínica y Laboratorio", 1. Abril 1911, N. 7, 193.

**Albasanz E. S.** — Organoterapia y opoterapia hipofisiaria. "Clínica y Laboratorio", 30 Enero 1912, N. 2, 43.

**Albrecht, H. F.** — Pituitrinoterapia. "Zentralbl. f. Gynakol.", 1914, N. 25, 928.

**Aldrich, T B** — Una contribución preliminar a la química de la parte infundibular de la glándula pituitaria. "Amer. Journ. of Physiol.", XXI, 23-24. "Proc. Amer. Physiological Society", (Chicago), Diciembre 1907 y 1-2 Enero, 1908.

**Aldrich T. B.** — Sobre alimentación de jóvenes ratones blancos con las partes anterior y posterior de la glándula pituitaria. "Amer. Journ. of Physiol.", 1912, 94.

**Aldrich T. B.** — Sobre alimentación de cachorros jóvenes con lóbulo anterior de la glándula pituitaria. "Amer. Journ. of Physiol.", 1912. 353.
**Aldrich T. B.** — Sobre la presencia de substancias análogas a la histidina en la glándula pituitaria (lóbulo posterior). "Journ. Chem. Society", 1915, IV, 293, 297,. "Collected Papers from the Research Laboratory Parke Davis", 1916, IV, 343,, 348.
**Alessandri y Minerbi** — (Ver Minerbi y Alessandri).
**Alessandri G.** — Acromegalia con pulso raro permanente y enorme hipertensión arterial. "Il Policlínico" (prat.) 1908, 913.
**Alézais y Peyron** — Sobre los fenómenos nucleares de la secreción en el lóbulo glandular de la hipófisis humana. "C. R. Acad. des Sc", 1910, CLI, 94.
**Alézais y Peyron** — Sobre la presencia de glóbulos rojos nucleados en los vasos sanguíneos de la hipófisis. "C. R. Soc. de Biol.", 1911, LXIX, 204.
**Alézais y Peyron** — Sobre las degeneraciones nucleares de la célula hepática consecutivas a la hipofisectomía. — "C. R. Soc. Biol.", 1912, LXXII, 571.
**Alézais y Peyron** — Sobre los aspectos periteliales observados en los tumores del lóbulo glandular de la hipófisis. "C. R. Soc. de Biol.", 26 Abril 1912, 637.
**Alibert** — Precis teórico y práctico de las enfermedades de la piel. París 1822, III, 317.
**Allan, Madill, Smith, Scheill, Gibson** — (Ver Madill, etc.).
**Allen y Sweet J. E.** — (Ver Sweet y Allen).
**Allen, B. M.** — Resultados de la extirpación del lóbulo anterior de la hipófisis y de la tiroides en renacuajos. "Science" (Lancaster, Pa) 1916, n s XLIV, 755.
**Allen, B. M.** — Efecto de la extirpación del lóbulo anterior en "Rana pipiens - Biol. Bull.", 1917, XXXII, 117, 130. In "Phisiol. Abstr.", Julio-agosto, 1917, II, N.° 45, 273. "Biol. Bull.", 1917, XII, 293. Cit. "Endocrinology", 1917, I, N.° 3, 353.
**Allen B. M.** — Extirpación de la hipófisis y tiroides en "Rana pipiens - "Anatom. Record" (Phila) 1917, XI, 486. Cit. "Endocrinology" 1917, I, N.° 3, 347.
**Allers R.** — Sobre el conocimiento de la sustancia activa de la hipófisis. "Munch. Med. Woch.", 1909, LVI, 1474.
**Almagiá** — Función tiroidea y amamantamiento. "Assoc. fra. i. cult. delle Sc. Med. e Nat. in Roma", 1909. "Arch. Ital. de Biol.", 1910, LIV, fsc. 1, 155.
**Alquier, L. Guillain G.** — Estudio anatomopatológico de un caso de enfermedad de Dercum. "Arch. Med. exp. et Anatom. path.", 1906.
**Alquier, L.** — Sobre las modificaciones de la hipófisis después de la extirpación de la tiroides o de las suprarrenales del perro. "Journ. de Physiol. et de Path. générale", 1907, IX, 492.
**Alquier L. y Schmiergeld** — Dos tumores de la hipófisis. Estudio histológico. "L'Encéphale", Mayo 1907, año II, N.° 5, 536, 543.
**Alquier L. y Touchard P.** — Lesiones de las glándulas vasculares sanguíneas en dos casos de esclerodermia generalizada. "Arch. de Med. exp. et d'Anat. pathol.", Setiembre 1907, N.° 5, 687, 696.
**Alquier L.** — Sobre algunas glándulas de secreción interna después de la castración ovárica en la mujer. "Gazette des Hópitaux, 1910, N.° 59, 855, 858.
**Alquier L. y Hallion L.** — Modificaciones histológicas de la tiroides en el conejo después de la ingestión de extractos de paratiroide, de hipófisis, de suprarrenal. "Revue Neurol.", 1913, 41.
**Alvarez** — Un caso típico de acromegalia. "La Revista", (México), 15 Noviembre 1910, I, N.° 11.
**Alves, P. W.** — Contribución al estudio de la Pituitrina en las hemorragias. "Tesis Rio de Janeiro", 1915.
**Ameuille et Mallet** — Contribución al estudio de los tumores de la hipófisis. "Asociación francesa para el estudio del cancer", 15 mayo, 19 Junio 1911, IV, Nros. 5 y 6 an in "Presse Médicale", 5 Julio 1911, N. 53, 567.
**Amsler** — Contribución al estudio de la esplacnomegalia en la acromegalia. "Berl. Klin. Woch.", 19 Agosto 1912, N. 34.
**Ancel y Bouin** — (Ver Bouin y Ancel).
**Anders** — Tumor hemorrágico del cuerpo pituitario. "Journ. of nerv. and mental diseases", Enero 1892.
**Anderes E.** — Extracto hipofisiario. Pituitrina. Pituglandol como ocitócico. in "Munch. Med. Woch.", 1912, 1121.
**Anderson J.** — "Glasgow Medical Journal", 1915, LXXXIII, 178. In "Bell. Sex Complex", 164.
**Anderson y Cunninghan** — (Ver Cunningham y Anderson).
**Andriezen Lloyd** — Morfología, origen y evolución de la función de la hipófisis y sus relaciones con el sistema nervioso central. "British Medic. Journ.", Enero 1894, N. 1724, 54.
**Anosoff** — Contribución al estudio del tratamiento de las hemorragias en los ictéricos. "Sociedad de los Cirujanos de Moscou", 24 Marzo 1914. In "Presse Médicale", 1914, N. 61, 595.
**Anschutz** — Operación de 1 caso de acromegalia. "XLIII Congreso de la Soc. Alemana de Cirujía", Berlín, 15-18 Abril 1914. In "Munch. Med. Woch.", 1914, 1145. In "Presse Médicale" 1914, N. 49, 471.
**Anschutz** — Operación de la hipófisis en la acromegalia. "Mediz. Gesellsch. zu Kiel", 19 Febrero 1914. In "Munch. Med. Woch.", 1914, 903.
**Antechi y Zakrzenski** — Extracto hipofisiario como medio de tratamiento de la eclampsía. "Przeglad chirurg. i ginekol.", 1912, VII, N. 2. "Medycina y kronika lekarska", 13 Abril 1912, N. 15, an in "Semaine Médicale" 1912, an in "Presse Médicale", 1912, N. 77, 784.
**Anton y von Bramann** — La punción del cuerpo calloso. "Resumen por Lenormant", in "Presse Médicale" 1913, N. 61, 618.
**Antonini y Marzochi** — (Ver Marzochi y Antonini).
**Antonini** — Acromegalia parcial. "Archivio di psichiatria, scienze penali ed antropologia criminale", 1897, XVIII, in "Revue Neurol.", 1897, 387.
**Apert** — Los niños retardados. "Actualités Médicales".
**Apert** — (Ver Danlos, Apert y Frankel).
**Apert y Porak R.** — Tumor de la glándula pineal en una obesa; atrofía mecánica de la hipófisis; reviviscencia del timo. "Revue Neurol.", 1911, 1, 388.
**Appleyard** — Acromegalia. "Britsh Med. Journ.", 1891.
**Arai Harujiro** — El contenido del canal craneo faríngeo. "Anatomische Hefte", 1907, XXXIII, fsc. 2, 411.
**Arena G.** — Contribución al conocimiento de la llamada hipófisis faríngea en el hombre. "La Riforma Médica", 1910, N. 39, 1078-80.
**Arena G.** — Contribución al conocimiento de la llamada hipófisis faríngea en el hombre. "Arch. Ital. di anat. e di embr.", 1912, X, fsc. 3, 383.
**Argañaraz Raúl** — Contribución al estudio de los extractos hipofisiarios y de la asociación adrenalino-hipofisiaria en oftalmología. "La Semana Médica", 4 Setiembre 1913, N. 36, 517.

**Arnaud Serafino** — Un caso de enfermedad de Little con el sindrome Acromegalia abortiva. "La Clínica Médica italiana", Octubre 1899, N. 10, 577, in "Revue Neurol.", 1900, 238.

**Arnold** — Acromegalia, paquiacría u osteitis. "Ziegler's Beitr.", 1891, X, 5, 1.

**Arnold y Loeb** — (Ver Loeb y Arnold).

**Arnold J.** —Ulterior contribución a la cuestión de la acromegalia. "Virchov's Archiv", 1894, CXXXV, 178, in "Revue Neurol.", 1893, 329.

**Arsumanow** — Un caso de gigantismo infantil con acromegalia. "Russische medizinische Rundschau", 1911, IX, N. 2-3.

**Arzoumanoff** — Caso de tumor de la base del craneo y de la hipófisis: un caso de cáncer de la hipófisis habiendo evolucionado clínicamente con los signos de una meningitis difusa basilar con liberaciones múltiples de los nervios craneanos. "Libro jubilar del prof. V. K. Roth", in "Journ. Nevropatholog. i psychiatr.", X, fsc. 5-6.

**Ascenzi O.** — Hipofisectomía en una acromegálica. "Rivista di Patología nervosa e mentale", 1910, XV, N. 12, 713.

**Aschner B.** — Sobre un caso de enanismo hipoplástico con embarazo. Observaciones sobre la etiología del enanismo. "Monatschrift f. Geburtshilfe u. Gynakol", 1910, XXXII, 641.

**Aschner (disc.)** — Sobre las consecuencias de la extirpación del cuerpo pituitario. "XXXIX Congreso de la Soc. Alemana de Cirujía de Berlín" 30 Marzo - 2 Abril 1910. Anal. in Bull. trim. Lab. Chaix, Mayo 1910, N.º 46. "Munich Med. Woch.", 1910, N 15.

**Aschner** — Demonstración de perros hipofisectomizados. "Munch. Med. Woch", 1908, 2668. "Wien. Klin. Woch.", Diciembre 1909, 1730. "Pfluger's Arch." 1910, 572.

**Aschner B. y Porges O.** — Sobre el recambio respiratorio en animales hipofisoprivos. "Biochemisches Zestschrift" 1912, XXXIX, 200-204.

**Aschner B.** — Sobre las funciones de la hipófisis. "Arch. f. ges. Physiol. des Mensch. u. der Thiere", 1912, CXLVI, 1.

**Aschner B.** — Sobre las relaciones entre la hipófisis y los genitales. "Arch. fur Gynakologie", 1913, XCVII, 200.

**Ascoli y Legnani** — Sobre la ablación de la hipófisis en el perro. "Soc. Médico quirúrgica de Pavia", 26 Noviembre 1909. "La Clínica Chirúrgica", 31 Enero 1910, XVIII, N. 1, 197, 198.

**Ascoli G. y Legnani F.** — Sobre los efectos de la ablación de la hipófisis. "1er. Congreso internazionale dei patologi, Anatomia patologica e Patologia generale", Turín, 3-5 Octubre 1911.

**Ascoli y Legnani** — De las alteraciones consecutivas a la ablación de la hipófisis. "Boll. Soc. Med. Chir." Pavía 1911, N. 4, "Munch. Med. Woch.", 1912, 518.

**Ascoli y Legnani** — ¿Es la hipófisis un órgano indispensable para la vida? "Boll. della Soc. Med. Chir.", Pavía 1912. "Arch. Ital. Biol.", 1913, LIX, 235.

**Asher León** — Contribución a la fisiología de las glándulas. **Backman** XXVIII. Influencia de los extractos tiroideos e hipofisiarios sobre los vasos renales. "Zeistchr. f. Biol.", 1917, LXVII, 327, 352. Citado en "Physiol. Abstr.", 1917, II, Nros. 4-5.

**Asher León** — Contribución a la fisiología de las glándulas. **Richardson H. B.** Influencia de las secreciones internas, en especial de la secreción tiroidea y adrenalina sobre el corazón superviviente de mamífero. **Shigeshi Kakehi** XXVI. Investigaciones continuadas sobre el modo de acción de la secreción tiroidea sobre corazón superviviente de animales normales y tiroprivos. "Zeistchr. f. Biol.", 1916, LVII, 57-82, 104-128.

**Asmus** — Un nuevo caso de acromegalia con hemianopsia temporal. "Grafe's Arch. fur Ophtalmologie", 1893.

**Assider y Evans** — (Ver Evans y Assider).

**Atkinson Reuell** — Nueva nota sobre un caso de acromegalia. "British Medical Journal", 13 Mayo 1911, N. 2628.

**Atkinson y Potter** — (Ver Potter y Atkinson).

**Atwell, W. J.** — Relaciones entre la parte nerviosa e intermedia de la hipófisis. "Anat. Record" (Phila.) 1917, XI, 322, cit. "Endrocrinol.", 1917, I, N. 3, 348).

**Atwood y Clark** — (Ver Clark y Atwood).

**Aubert** — Sobre los resultados del empleo de la pituitrina durante el parto. "Revue Médicale de la Suisse Romande", 20 Noviembre 1912, XXXII, N. 11, 779. In "Presse Médicale", 1913, N. 1, 5.

**Audenino** — Contribución al estudio de la acromegalia. "Gazzetta Med. Italiana", 1906, Nros. 16-17.

**Auerbach** — Sobre una asociación de acromegalia y mixedema. "Wien. Klin. Rund.", 1907, N. 6.

**Austoni A. y Tedeschi A.** — Estudio sobre los efectos de las inyecciones de extracto hipofisiario y de extracto suprarrenal sobre la sangre. "Policlínico pe. quirúrg.", 1910, XVII. Anal in "Semaine Médicale", 3 Agosto 1910. N. 31. "Bull. trim. Labor. Chaix", Noviembre 1910, N. 48.

**Austoni y Salvioli** — (Ver Salvioli y Austoni).

**Austoni** — Sobre la compresión artificial de la hipófisis. "Il Policlinico" (Chir.), Roma, Abril 1913, XX, fsc 4, 159.

**Austregesilo** — Sindromes pluriglandulares endócrinos. "Sociedad de Psiquiatría y de Neurología de Río de Janeiro", 1908. In "Revue Neurol.", 1909, 1491.

**Austregesilo A., Pinheiro M. y Marques E.** — Sobre un caso de sindrome pluriglandular endócrino. "L'Encéphale", 1913, 150.

**Axenfeld** — Atrofia del nervio óptico y alteraciones menstruales en tumores de la base del cerebro. "Neurol. Centralbl.", 1903, XXII, 608.

**Azam y Renon** — (Ver Renon y Azam).

**Azam J.** — Sindrome de insuficiencia hipofisiaria en el curso de las enfermedades infecciosas. "Tesis de París" 1907.

**Bab H.** — Pituitrina como estíptico ginecológico. "Munch. Med. Woch.", 1911, N. 29.

**Bab H. — (Disc. J. Pal — W. Latzko — A. Biedl — Hofstatter)** — Tratamiento de la osteomalacia por el extracto de hipófisis. "Munch. Med. Woch.", 1911, N. 34, an in "Semana Médica", 1911, N. 47, 1012. "Wien. Klin. Woch.", N. 27, an in 'Presse Médicale", 29 julio 1911, N.º 60. "Sociedad Imperio Real de los Médicos de Viena", 30 Junio 1911.

**Bab** — Sobre un caso de osteomalacia mejorado por la Pituitrina. "Zentralbl. f. Gynak.", 1911, N. 39.

**Bab H.** — Experimentos organoterápicos y empleos de afrodisíacos en ginecología. "85

Versammlung Deutsche Naturforscher und Aertze - Wien", 21-26 Setiembre 1913. In "Munch. Med. Woch.", 1913, 2541.

**Bab H.** — Acromegalia y terapéutica ovárica. "Zentralbl. fur Gynak.", 1914, N. 1.

**Babák Edward** — Algunas ideas sobre las relaciones de la metamorfosis de los anfibios con la secreción interna. "Centralbl. für Physiol.", 1913, 10.

**Babés V.** — Las relaciones exitentes entre ciertas anomalías congénitas de la cabeza y la transformación simétrica de las cuatro extremidades. (Acrometagenesis). "C. R. 1er. Congrés International de Pathologie comparée", 17-23 Octubre 1912, 574.

**Babés V.** — Las relaciones que existen entre ciertas anomalías congénitas de la cabeza y las malformaciones simétricas de las cuatro extremidades. "Bull. de la Sect. Scientif. de l'Acad. Roumaine", 11 Marzo 1913, I, 240-247. In "Revue Neurol.", 1913, II, 291.

**Babinski (y Onanoff)** — Tumor del cuerpo pituitario sin acromegalia y con paro del desarrollo de los órganos genitales. "Soc. de Neurol." 7 Junio 1900; "Revue Neurolog.", 1900 531.

**Babinski y Barré** — Miastenia, alteración tipo Paget de los huesos del cráneo, lesiones de ciertas glándulas de secreción interna. "Soc. de Neurol." de París, 27 Mayo 1914.

**Babonneix** — Deformaciones del tipo acromegálico en un joven de 17 años. "Gazette des Hopitaux", 1.º Junio 1911, LXXXIV, No. 62, 1077.

**Babonneix y Paisseau G.** — Sobre algunos casos de obesidad infantil. "Gazette des Hopitaux", 1910, No. 104, 1431.

**Babonneix y Paisseau G.** — Contribución al estudio de la acromegalia infantil. "Gazette des Hopiteaux", 24 Mayo 1910, año LXXXIII, N.º 58, 837.

**Backman T. R.** — (Ver Asher).

**Baduel A.** — Lesiones vasales por extracto de hipófisis. "XVI Congres. di Medicina interna", Octubre 1906. "Il Policlinico", 5 Julio 1908 sez. prat.) 855.

**Baduel** — Un caso de hipersomnia durante 4 años, consecutivo a una flogosis perihipofisiaria de origen ótico. "Riv. Crit. di Clin. Med.", 1909, N.º 34.

**Baduel A. y Silvestrini R.** — (Ver Silvestrini R. y Baduel A.)

**Bachr (George) Pick (Ernesto P.)** — Estudios farmacológicos sobre la musculatura bronquial del pulmón superviviente de cobayo. "Arch. Exp. Pathol. und Pharmakol", 1913, LXXIV, 41.

**Baer** — Sobre evolución de los animales. Consideraciones y reflexiones, 1828-1837, I, 104; II, s. 293.

**Bagger-Jorgensen** — Pituitrina como expulsivo obstétrico. "Zentralbl. f. Gyn.", 1911, año 35, 1305-1306.

**Baginsky** — Diabetes insípida en goma de la hipófisis. In disc. comunic. Peritz. Verein für Innere Medizin u Kinderheilkunde zu Berlin", 13 Julio 1914; in Munch. Med. Woch., 1914, N.º 30, 1703.

**Bahrmann** — Empleo con éxito de preparados hipofisiarios. "Mediz. Klin.", 1911, año VII, 223.

**Bailey** — Relato de un caso de acromegalia con referencia a las lesiones de la Hypóphisis cerebri, etc. "Studies from the Department of patholog. of Columbia University College of Physicians and Surgeons", New York, 1898-1899.

**Bainbridge F. A. y Trevan J. W.** — Algunas acciones de la adrenalina sobre el hígado. "Journal of Physiology", 1917, LI, N.º 6, 460.

**Balard** — Investigaciones oscilométricas sobre la acción cardiovascular de algunos extractos hipofisiarios. "C. R. Soc. de Biol.", 1914. "Reun. Biol.", Bordeaux 1914, Julio 7.

**Balfour** — Contribución preliminar sobre el desarrollo de los peces elasmobranquios. "Quart. Journ. of the micr. Science", 1874, N.º 44.

**Balfour** — Monografía sobre el desarrollo de los peces elasmobranquios. Londres, 1878.

**Balfour** — Tratado de embriología comparada. "T. II, Londres", 1881.

**Ballard E.** — Acromegalia. "The medical and Surgical Reporter", 27 Abril 1895, N.º 17,591,in "Revue Neurologique", 1895, 387.

**Ballerini G.** — Sobre la acción ecbolica del extracto hipofisiario. "Soc. Emiliana di Ostetr. e Ginec.", Modena, 18 Mayo 1913; in "Pathologica" 1913, 643.

**Balli Ruggero** — Sobre la frecuencia del canalis basilaris medianus occipitalis (Gruber) en los criminales. "Bibliog. Anat.", 1907, XVI.

**Balzer** — Presentación de un caso de acromegalia. "Bull. et Mémoires de la Soc. Med. des Hopitaux", París 1892.

**Banchi A.** — Del cráneo y del cerebro de dos cíclopes (perro y carnero). "Lo Sperimentale", 1905, 201, an in "Archiv. Ital. de Biolog.", 1906.

**Baratozzi** — De la funcionalidad hepática en algunos acromégalicos. "Atti Acc. Scient. veneto-triestina-istriana", 1908.

**Barbacci G.** — Gumma hipophysis cerebri. (Contribución al estudio de los tumores primitivos del cuerpo pituitario.) "Lo Sperimentale", 1891, 364.

**Bard** — Un caso de acromegalia. "Lyon Medical", 1892.

**Bardoc y Laignel Lavastine** — (Ver Lavastine y Bardoc).

**Barker L. F. Lewellys F. y Hodge Mary** — Paro de la diabetes insípida por medio del extracto hipofisiario en una endocrinopatía multiglandular. "Endocrinology" I, N.º 4, 427.

**Barker L. F. yMosenthal H. O.** — Paro de los síntomas de la diabetes insípida por inyecciones subcutáneas de hipófisis. "Journ. Urol.", 1917, I, 449 in "Physiol. Abstr.", 1918, III, 34.

**Barker L. F. y Hodge M.** — Paro de diabetes insípida por inyecciones pituitarias. — "Endocrinol.", 1917, I, 427-432; compare "Abstracts", N.º 153, III, 34. In "Physiol. Abstr.", 1918, III, N.º 2, 118.

**Barklay y Clair Symmers** — Un caso de acromegalia. "British Med. Journ.", 1892.

**Barnabò V.** — Sobre las relaciones de las células intersticiales del testículo con las glándulas de secreción interna. "Boll. Zool. Ital.", 1906.

**Barnabò V.** — Sobre la hipertrofia compensadora de la hipófisis cerebral. "Boll. Zool. Ital.", 1907, VIII, 159-170.

**Barnabò V.** — Sobre las relaciones entre glándula intersticial del testículo y las glándulas de secreción interna. "Il Policlinico" (sez. prat.), 1908, N.º 3, XV, 134-144.

**Barnabò V.** — Sobre las relaciones entre las glándulas sexuales y la hipófisis. "Il Policlinico (chir.)", XX-C N.º 8, 1913.

**Barnett y Addis** — (Ver Addis y Barnett).

**Barré y Babinski** — (Ver Babinski y Barré).

**Barrington y Rischbieth** — (Ver Rischbieth y Barrington).

**Barros R.** — De las psicosis y de las neurosis en el curso de la acromegalia. "Tesis de París", 1908. Rousset Edit.

**Barr James** — Sobre la función de la tiroides suprarrenales e hipófisis. "Zentralb. für Gynak.", 1914, N.º 34, 1193.

**Barrs** — Caso de acromegalia. "Lancet", 1892.

**Bartels** — Tumor de células planas de la región hipofisiaria del infundíbulo. "Zeitsch, f. Augenheilk." 1906, 407 y 530.

**Bartels** — Sobre las relaciones de las lesiones de la región de la hipófisis con las perturbaciones del desarrollo y las perturbaciones genitales. (Distrofia adiposo-genital). "Sociedad de los naturalistas y médicos de Strasburgo", 6 Diciembre 1907. Munch. Med. Woch., LV, 201.

**Barthelemy y Levi L.** — (Ver Leví y Barthelemy).

**Barton White E. y Scholberg H. A.** — Neoplasias de la pituitaria y de las suprarrenales en un caso de alienación mental. "The Journ. of Mental Science", 1911, LVII, 18-28 in Revue Neurol.", 1911, II, 398.

**Baruch J. H.** — Diabetes insípida. "Amer. Journ. Med. Sc.", 1917, CLIV, 220-225, in "Physiol. Abstr.", 1917, II, Nos. 8-9, 495.

**Basile** — La pituitaria en relación con la pérdida de memoria e incapacidad de fijar la atención. — 'Policlínico", 1917, XXIV, 458. In "Physiol. Abstr.", 1819, III, N.º 2, 132.

**Bassi** — Acromegalia cefálica. "R. Accad." Lucibrese, 1896; in "Revue Neurol", 1896, 463.

**Basso G. L.** — Del uso del extracto de hipófisis en Obstetricia y ginecología. "Soc. Toscana di Ostetr. e Ginec.", 21 Enero 1913; in "Pathologica" 1913; "Ann. di Ostetricia", 1914, 537-632.

**Bassoe** — Gigantismo y leontiasis ósea. "The Journ. of nervous and ment. diseases", Septiembre 1903.

**Bate** (Alexander),(Louisville U. S. A.) — Substancia pituitaria. "Louisville Society of Medicine", 3 Febrero 1908. "American Practicioner and News", 1908, Marzo.

**Bate** — "Long Island Medical Journal", Mayo 1909.

**Batten F. E.** — Hipopituitarismo. Distrofia adiposo genital. "Proceed. of the Royal Soc. of Med. of London", 1913, VI, N.º 7 ("Neurol. and Opht", 31.)

**Baudoin A. y Claude H.** — (Ver Claude H. y Baudoin).

**Baudoin** — La glucosuria hipofisiaria. "Semaine Médical", 1911, année XXXI, 526.

**Baudoin A.** — Sobre la investigación del principio activo de la hipófisis. "C. R. de la Soc. de Biol.", 31 Mayo 1913.

**Bauer A. y Meige H.** — (Ver Meige y Bauer).

**Bauer y Gy** — Goma de la protuberancia en un mixedematoso amaurótico acrómegalico. Muerte por pleuresia pútrida. "Revue Neurologique", 1909, 1257.

**Bauer J.** — Nuevas investigaciones sobre las relaciones de algunas glándulas sanguíneas con las afecciones del sistema nervioso. "Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psychiat.", 1911, III, 193-273.

**Bauer y Wassing** — Sobre la adiposidad hipofisiaria (Adenoma basófilo de la hipófisis). "Wiener Klin. Woch.", 1913, 1236.

**Bauer J.** — Las relaciones de la hipófisis con la termoregulación. "Wiener Klin. Woch", 1913, XXX, N.º 2, 85, "Verhandl. Deutsch. kongresses f. inn. Med.", 1913, III, "Wiener Mediz. Woch.", 1914. "Munch. Med. Woch", 1914, N.º 34, 1851.

**Bauer Von.** — Evolución de los animales. I, 104; II., 130.

**Baumel L.** — Distrofia ósea a manifestaciones múltiples. "Presse Médicale", 27 Julio 1912, N.º 61, 633.

**Baumel y Margarot** — ¿Responde la acondroplasia a una insuficiencia hipofisiaria parcial? "Nouvelle Iconographie de la Salpetriere", 1913, 202.

**Baumgartner E. M.** — Desarrollo de la hipófisis en tortugas. "Anat. Record." (Phila).

**Bayer G.** — Substancias midriatícas en la hipófisis. "Wiener Klin. Woch.", 1909, N.º23, 835.

**Bayer G. y Peter L.** — Acción química de la hipófisis sobre el sistema nervioso. (Contrib. al neuroquimismo de la H.). "Arch. fur experimentelle Pathologie und Pharmacologie", 1911. LXIV, fsc. 3-4, 204-213 (6 gráficos).

**Bayley** — Relato patológico de un caso de acromegalia. "Philadelph. Med. Journ.", Abril 1898.

**Bayon** — Examen de la hipófisis, de la epifisis y de los nervios periféricos en un caso de cretinismo. "Neurol. Centralb.", 15 Febrero 1905, N.º 4, 146-150.

**Bazin** — Del sistema nervioso de la vida animal y de la vida vegetativa. París, 1841.

**Beadles Cecil**—Ensanchamiento gomoso del cuerpo pituitario. "Pathological Society of London", "British Medical Journal", 15 diciembre 1896.

**Beadles y Boyce** — (Ver Boyce y Beadles).

**Bean Mc.** — Tumor hipofisiario desde el punto de vista rinológico, relato de un caso. "The Laryngoscope", Octubre 1912, XXII, N.º 10.

**Beatti M. y Esteves J. A.** — (Ver Esteves y Beatti).

**Beaver e Hillas** — (Ver Hillas y Beaver).

**Becerro de Bengoa, Parache, Chacón, Sanz de Grado, Díaz Carmena, Franco, Recasens, Mañueco** — (Ver Parache, etc.)

**Becerro de Bengoa** — Acción emenagoga del extracto hipofisiario. "Revista de los Hospitales", (Montevideo), 1913. "Argentina Médica", 1914, N.º 15, 127.

**Becerro de Bengoa Ricardo** — Efectos obstétricos de la pituitrina. "Revista de los Hospitales", Montevideo, Agosto 1912, N.º 46, V., N.º 8, 591.

**Becerro de Bengoa R.** — El extracto hipofisiario infundibular en las posiciones occipito ilíacas posteriores. "Los Progresos de la Clínica", Septiembre 1914, II, N.º 21.

**Beck** — Sobre un teratoma de la hipófisis cerebral. "Zeitsch. fur Heilkunde", 1883, IV.

**Beck** — Degeneración tuberculosa de la hipófisis. "Zeitschr. für Ophtalm.", IV. "Prager Zeitsch. f. Heilk.", 1882.

**Beck y O'Malley** — "American Medicine", Octubre 1909.

**Béclére A.** — La radiografía del cráneo y el diagnóstico de la acromegalia. "Soc. Med. des Hopitaux", 5 Diciembre 1902. "Presse Médic", 9 Diciembre 1903, N.º 98, 845.

**Béclere A.** — El tratamiento radioterapéutico de los tumores de la hipófisis, gigantismo y acromegalia. "Arch. Roentg. Ray.", 1909-10, XIV, 142-150.

**Béclere** — El tratamiento médico de los tumores hipofisiarios, del gigantismo y de la acromegalia por la radioterapia. "Bull. de la Soc. Med. des Hopitaux", 19 Febrero 1909, 274-293.

**Béclere y Jaugeas** — Indicaciones y contraindicaciones de la radioterapia en el tratamiento de los tumores hipofisiarios del gigantismo y de la acromegalia. "III Congreso internacional de Fisioterapia", París, 29 Marzo, 2 Abril 1909, an in "Revue Neurologique", 1910, III.

**Béclére** — Los rayos Röntgen en el tratamiento de los tumores hipofisiarios del gigantismo y de la acromegalia. "Jour. de Radiologie et d'Electrologie", 1914, N.º 3.

**Beco L. y Plumier L. L.** — Investigaciones experimentales sobre las acciones fisiológicas cardiovasculares del extracto de lóbulo posterior de la hipófisis (pituitrina) en el perro. "Académie Royale de Medec. de Belgique", 31 Mayo 1913, an in "Presse Médic.", 12 Julio 1913, 581.

**Beco L.** — Investigaciones clínicas sobre la acción cardiotónica y diurética de la pituitrina. "Académie Royale de Médec. de Belgique", 29 Noviembre 1913, in "Presse Medicale", 1914, N.º 1, 11.

**Bedson Ph.** — Lesiones de los órganos de secreción interna en la intoxicación verminosa. "C. R. Soc. de Biolog.", 1913, 994.

**Beduschi y Querenghi** — (Ver Querenghi y Beduschi).

**Beduschi** — Sobre un caso de acromegalia con osteoartropatías y paraplegía. "Nouv. Iconogr. de la Salpetriere", 1907, 443.
**Behle Augusto C.** — El cuerpo pituitario y su importancia para el cirujano. "Northwest Medicine", Junio 1912.
**Behrenroth E.** — Sobre la influencia de los extractos de hipófisis sobre la presión sanguínea del hombre, con observaciones sobre algunas pruebas de inyección en animales en crecimiento. "Deutsche Archiv fur Klinische Mediz.", 1914, CXIII, fsc. 3-4, 393.
**Blair Bell e Hick P.** — Observaciones sobre la fisiología de los órganos genitales femeninos. "British Med. Journ.", 1909, I, 517.
**Blair Bell** — El cuerpo pituitario y el valor del cuerpo infundibular en el shock, inercia uterina y paresia intestinal. "British Medical Journal. 1909, Diciembre 4, 1609.
**Blair Bell W.** — Las funciones genitales de las glándulas sin conducto excretor en la hembra. "The Lancet", 1913, N.º 1, 937.
**Blair Bell W.** — Operaciones experimentales sobre la pituitaria. "Quart. Journal of exper. Physiol". 1917, XI, N.º 1, 77.
**Blair Bell W.** — El complejo sexual, 1916, Wood ed.
**Benard** — De la opoterapia hipofisaria como medicamento ocitócico, algunos ensayos con el pituglandol. "Tesis de Toulouse", 1912, 13.
**Benda C.** — Sobre la extructura normal y algunas modificaciones patológicas de la Hypophysis cerebri. "Verhandl. d. Physiol. Ges", Berlín, 1899-1900. "Arch. f. Anat. u Physiol., Physiol Abt.", 1900.
**Benda C.** — Contribución a la histología normal y patológica de la hipófisis cerebral humana. "Berliner Klin. Wochenschrift", 1900.
**Benda C.** — Tumores de la hipófisis. "Berl. K. Wochensch.", 1900, N.º 52.
**Benda C.** — Ulteriores consideraciones sobre la mitocondria y su comportamiento. Granulaciones secretorias, observaciones críticas. "Arch. fur Anatom. und Physiol.", 1900.
**Benda** — Sobre cuatro casos de acromegalia. "Deutsche Med. Woch.", 1901.
**Benda, Fraenkel y Stadelmann** — Contribución clínica y anatómica al conocimiento de la acromegalia. "Deutsch. Med. Woch.", 1901.
**Benda C.** — Acromegalia. "Deutsche Klinik. Leyden, Klemperer", 1903, III, 261.
**Benda C.** — Anatomía patológica de la hipófisis. "'Manual de anatomía patológica del sistema nervioso, (dirigido por Flatau, Jacobson y Minor)", 1904, II, XXXIX, 1418.
**Benedetti A.** — Del cráneo y del cerebro de un ciclope. "Ann. della Facoltá di Medicina", Perugia, 1905.
**Benedict y Homans** — El recambio de los perros hipofisectomizados. "Journal Med. Research", Bostón, 1912, N.º 3, in "Munch. Med. Woch.", 1912, 1457.
**Benedict y Homans** — El metabolismo de los perros hipofisectomizados. "The Depart. of Surgery the Med. School of Harvard University", Marzo 1912. "Bull", N.º 7.
**Bensaude R. y Hallion L.** — La medicación adrenalino hipofisiaria del asma. "La Presse Medic.", 1918, 185.
**Benson V.** — Un caso de acromegalia con complicaciones oculares. "Brit. Med. Journ.", 1893, VII.
**Benthin W.** — Excitación de las contracciones del parto por el extracto hipofisiario. "Zentralbl. f. Gynakol", 1912, N.º 25, 826.
**Benthin** — La acción de los extractos hipofisiarios para diagnóstico diferencial entre aborto y embarazo. "Therapie der Gegenwart", Abril 1912, in "Zentralbl. für Gynak", 1912, N.º 25, 826.
**Berblinger (Marburg) — Merkel (Erlangen) — Gierke (Karlsruhe) — Frankel (Hamburg) — Maresch (Wien) — Simmonds (Hamburg) — Schmorl (Dresden)** — Anatomía patológica de las glándulas de secreción interna. "Deutsche Patholog. Gesellschaft", 23-25 Marzo 1914, in "Munch. Med. Woch.", 1914, 740.
**Berfeld, Wheelon y Lovellett** — Influencia de los extractos de glándulas hipotensoras sobre la excitabilidad vasomotriz. "Amer. Journ. of Physiol", abril 1916.
**Berger A.** — Un caso de tumor de la región hipofisiaria (con autopsia) Zeitsch. f. Klin. Med.", 1904, LIV.
**Bergé A. y Pagniez Ph.** — A propósito de las inyecciones de extracto pituitario en la diabetes insípida. "Soc. Medicale des Hopitaux", 3 Abril 1914, 633; in "Pres. Med.", 1914, 28, 269.
**Bergeim, Stewart y Hawk** — Un estudio del metabolismo del calcio, magnesio, azufre, fósforo y nitrógeno en la acromegalia. "The Journ. of Exp. Medic. Septiembre 1914, XX, N.º 3.
**Bergh R. M.** — Un caso de inercia tratado por la pituitrina, in "Zentralbl. f. Gynak.", 1913, N.º 19, 756.
**Bergmann G.** — La adiposidad, in "Oppenheimers Handb. d. Biochemie", 1910, IV, N.º 2, 208.
**Bériel y Josserand** — (Ver Josserand y Bériel).
**Berkley** — Un caso de acromegalia en una negra. "Johns Hopkins Hospit. Rep.", (Baltimore) 1891.
**Berkley** — Los elementos nerviosos de la glándula pituitaria. "John Hopkins Hospital, Rep." 1894, N.º 5, 285.
**Berkley** — La anatomía fina de la región infundibular del cerebro incluída la glándula pituitaria. "Journ. of neurol.", 1894. "Brain" (Baltimore) 1894, XVII, 516.
**Bernheim y Harter** — Tumor del canal hipofisario. "Revue Médicale de l'Est", 1908, 435-436, in "Revue Neurol.", 1909, 557.
**Bernstein y Falta** — Sobre la influencia de la adrenalina, Pituitrina infundibular y Pituitrina glandular sobre el recambio respiratorio. "Verhandlungen 29 Congres Innere Mediz.", 1912.
**Bertelli G., Falta W. y Schweeger O.** — Sobre las relaciones recíprocas de las glándulas de secreción interna. "Zeitschr. f. Klin. Mediz.", 1910, 23.
**Bernstein S.** — Investigaciones sobre el recambio gaseoso en algunos casos de tumores del conducto hipofisiario. "Zeitschr. f. ges. exp. Med.", 1913, I, 105; in "Zentralbl. f. Physiol.", 1913, XXVII.
**Bertoloni G.** — La opoterapia hipofisiaria en obstetricia. "Folia Ginecológica", IX, N.º 1, in "Pathológica", Enero 1915, VII, N.º 148, 284.
**Bertolotti Mario** — Contribución al estudio del gigantismo acrómegalo infantil. "Nouvelle Iconographie de la Salpetriere", 1910, XXIII, N.º 1, 1-18.
**Bertolotti M.** — El diagnóstico radiológico de las alteraciones de la hipófisis. "Riv. Critica di clin. med.", 1911, N.º 21.
**Bertolotti M.** — Estudio del sindrome oxicéfalico considerado en sus relaciones con la diatesis raquítica y el adenoidismo. "Nouvelle Iconographie de la Salpetriere", 1912, N.º 1, Enero-Febrero, 1-4.
**Bertolotti M.** — Polidactilia, paro de desarrollo de los miembros y distrofia hipofisaria concomitante. "La Clinica Chirurgica", 31 Marzo 1914, XXII, N.º 3.
**Bertolotti y Trotti** — (Paro desar, etc., alter. silla). "Riforma Médica", 1915.
**Bertove y Leclerc** — (Ver Leclerc y Bertove).
**Bertrand** — Observación de acromegalia. "Revue de Médecine", 1895, II.

**Berutti J. y Houssay B. A.** — (Ver Houssay y Berutti).
**Berutti J.** — Contribución al estudio de los ocitócicos.—Opoterapia hipofisiaria, el principio activo infundibular" del Dr. Houssay en el tratamiento de la inercia uterina "Revista de la Soc. Med. Argentina", 1912, Enero-Febrero, XX, N.º 112.
**Bettencourt Rodríguez** — Un caso de acromegalia. "Journ. soc. med. Lisboa", 1890.
**Beulon Arthur** — Acromegalia con alteraciones oculares. "The Dublin Medical Science" 1895, in "Revue Neurologique", 1896, 111.
**Beurmann, Ramond L. y Larroque** — Lepra tuberosa, gigantismo y acromegalia. "Bull. Soc. med. des Hopitaux", 1912, 714. "La Presse Médicale", 11 Diciembre 1912, N.º 102 1039.
**Beutter y Paviot** — (Ver Paviot y Beutter).
**Bevacqua A.** — Cáncer suprarrenal de tipo indeterminado con hipertrofia y adenoma incipiente de la hipófisis cerebral. "Gazz. Internaz. de Med. Chir.", 1911, N.º 14.
**Bevacqua A.** — Sobre la presencia de verdaderas formaciones glandulares en el lóbulo posterior de la hipófisis cerebral de un niño. "Anatomischer Anzeiger", 1911, XXXVIII; Nos. 16-17.
**Biach P.** — Dos casos de diabetes insipida tratados con pituitrina. "Gesellschaft für Innere Medizin und Kinderheilkunde", 15 Enero 1914, in "Münch. Med. Woch.", 1914, N.º 4, 217.
**Bianchi O.** — (Goma de la H. escler. T. hipertr. S). Observaciones histopatológicas sobre un caso de insuficiencia pluriglandular. "VIII riunione della Soc. Ital. de Pathol.", Pisa, 25-27 Marzo 1913. "Pathologica", 1.º Mayo 1913, 273.
**Bidder** — De crani formatione. "Dorpat", 1847.
**Bidwell Bishop y Crawford** — (Ver Bishop).
**Bidwell** — "Clinical Journal", 6 Septiembre 1911.
**Biedl y Kreidl** — (Ver Kreidl y Biedl).
**Biedl A.** — Extirpación de la hipófisis. "Wiener Klin. Woch", 1897, 195.
**Biedl y Reiner** — Estudios sobre la circulación cerebral y edema cerebral. "Pflug. Archiv", 1898.
**Biedl** — Secreciones internas; "1.ª edición", 1910; 2.ª edición", 1913.
**Biedl** — Fisiología y Patología de la hipófisis. "Sociedad de Medicina de Brunn", 6 Nov 1911 in "Wiener Klinische Wochenschrift", 30 Nov. 1911, XXIV, N.º 48, 1686-1687.
**Bieling R.** — Influencia de extractos de glándulas endócrinas sobre el recambio mineral y la fórmula sanguínea de mamones raquíticos. "Biochemische Zeitschrift", 1914 LXIII, 95.
**Bier Aug.** — Un caso de acromegalia. "Mitteilungen aus der chirurgischen Klinik, zu Kiel, 1888.
**Biehl C.** — (Wien). Nueva vía para intervenir la hipófisis y los senos cavernosos. "Zentr. f. chir.", N.º I, 1912. "Münch. Med. Woch.", 1912, N.º 4, 208.
**Bignami** — Una observación de acromegalia. (Boll. della Soc. Lancisiana", Roma, 1891.
**Bing** — Sobre la patología de la hipófisis. "Mediz. Klinik", 3 Diciembre 1909, V, N.º 49.
**Biot R. y Rebattu J.** — (Ver Rebattu y Biot).
**Bircher** — Las operaciones sobre la hipófisis. "Mediz. Klin." 6 Febrero 1910, VI.
**Birch Hirschfeld F. V.** — Tratado de anatomía patológica especial, 1896.
**Bischoff** — Extracto hipofisiario y atonía uterina. "Zentralbl. für Gynak.", 1914, N.º 15.
**Bishop Samuel — Bidwell Leonard — Crawford Renton** — Extracto pituitario después del tratamiento de la Oper. peritonitis séptica generalizada. "Discusión en el LXXIX Congreso de la Asoc. Med. Britan.", Birmingham, 21-28 Julio 1911; in "British Medic Journ.", 28 Octubre 1911, N.º 2652, 1066-1074.
**Bishop Stanmore** — (Manchester). Tratamiento postoperatorio de las laparatomías, basado sobre 1232 casos. "The Practitioner", Julio 1912, LXXXIV, N.º1, 11-24, y en "Journ de Chirurgie", Septiembre 1912. IX, N.º 3, 296.
**Bishop Harman N.** — Dos casos de hemianopsia bitemporal con otros signos de tumor hipofisiario. "Proceed. of the Royal Soc. of Medic. of London", 1913, VI, N.º 7, "Sect Neurol. and Opth." 5 Marzo 1913, N.º 11, 17.
**Bittorf** — (Breslau) (Acromeg. sífilis, adiposo-genit.) Tres casos de perturbaciones de la secreción interna. "Medizinische Klinik", 1912, VIII, N.º 35, 1441. "Berl. Klin. Wochensch". 1912, N.º 23-y en "Presse Médicale", 7 Dic. N.º 101, 1032.
**Blach** — Dos casos de diabetes insípida. "Münch. Med. Woch.", 1914, 217.
**Bleibtreu** — Un caso de acromegalia. (Destrucción de la hipófisis por hemorr.) "Munch. Med. Woch". 1905, N.º 43.
**Blocq** — La acromegalia. "Gaz. hebdomad.", 1894, N.º 2.
**Blumenfeld (Mlle)** — De la opoterapia suprarrenal e hipofisiaria en ciertos casos de miastenia grave. "Tesis de Paris". 1914.
**Blumenthal** — Contribución anatómica a las operaciones de la hipófisis por vía endo nasal. "Zeitschrift fur Ohrenheilkunde und fur die Krankheiten der Luftwege (Wiesbaden)" mayo 1914, LXXI, N.º 2. "Berliner Klinische Wochen." 13 Julio 1914. LI. N.º 28.
**Bocchi y Coggi** — Un caso de acromegalia. "Gazzetta degli Ospedali", 1907, N.º 10.
**Bock** — Descripción del nervio del quinto par y sus relaciones con otros nervios. "Meissen", 1817, 66.
**Bochenek A.** — Nueva contribución a la extructura de la hipófisis cerebral en los anfibios. "Bull. internation. de l'Académ. des Sciences de Cracovie" 1902.
**Boehncke K. E. y Koch R.** — Investigaciones sobre la influencia de diferentes antígenos toxinas sobre la hipófisis cerebral del cobayo. "Zeitschr. f. Inmunitatsf. u exp. Thérapie", 1914.
**Boehncke K E y Koch R.** — Modificaciones de la hipófisis cerebral por la toxina difté. rica en experimentos en animales. "Zeitschrift. Inmunitatsforschung und Exper. Thérap.", 1914, XXI, fsc. 5.
**Bode** — Sobre la operabilidad de los tumores de la hipófisis. "Deutsche Zeitsch. fur Chirurgie", mayo 1911, CIX, f. 5-6, 480-499 an. in "Journ. de Chirurgie", Julio 1911, VII, 51.
**Boeke J.** — Sobre los homólogos del órgano infundibular en el Amphioxus lanceolatus. "Anatomischer Anzeiger", 12 Julio 1902, XXI, N.º 15, 411-414.
**Boeke. J.** — Sobre la región infundibular del cerebro de Amphioxus lanceolatus. "Anatomische Anzeiger". 1902, XXXI.
**Boerhaave** — Praelectiones academicae in propias institutiones rei medicae. Venetus, 1748, II, 300.
**Boero Enrique A.** — Muerte del feto, durante el embarazo, por insuficiencia placentaria Inercia uterina absoluta, tratada por hipofisina que agrega nueva distocia por retracción uterina total. "Sociedad de Obstetricía y Ginecología de Buenos Aires", 7 de Agosto 1912. "Revista de la Soc. Médic. Argentina", 1912, 761.
**Bogatsch** — Contribución a la etiología de la hemianopsia bitemporal con especial consideración a las afecciones de la hipófisis. "Klin. Monats. f. Augenheilk", 1912, N.º 1, XIV, 5, 313-325, (cit. Cushing and Walker).
**Bogdánovics M.** — Sobre el empleo de la pituitrina, basado en 150 casos. "Zentr. f. Gynak". 1913, N.º 30, 1139.
**Bogoiavlensky N. F.** — Vía intracraneana para abordar la hipófisis: un caso de tratamiento operatorio de la acromegalia. "Comunicación al XI Congreso de los ciruja-

nos rusos", Moscou, 19-23 Diciembre 1911; in "Terapeotitcheskoie Obozrenie", 1.º febrero 1912, V, N.º 3, 78-79. in "Zentr. f. chir." 17 febrero 1912, XXXIX, N.º 7, en "Journ de Chirurgie", abril 1912, VIII, N.º 4-409, in "Munch. Med. Woch.", 1912, 555.

**Boidin y Widal** — (Ver Widal y Boidin).

**Boinet** — Resultados alejados de 75 ablaciones de las cápsulas suprarrenales. "C. R. Soc. de Biol.", 9 marzo, 1895.

**Bolognesi G. y Vecchi de B.** — (Ver Vecchi y Bolognesi G.)

**Boltz** — Un caso de acromegalia con autopsia. "Hamburger Staatskranken. Amst." 1894. III, 250.

**Bonardi** — Un caso de acromegalia con autopsia. "Archiv. Ital. di Clin. Med." 1893 "Riforma médica", 1893.

**Bonardi** — (Arteriosclerosis. H más chica que normal.) Contribución al estudio clínico y anatomopatólogico de la acromegalia. "Il Morgagni", setiembre 1899, I, 541.

**Bond Earl D.** — Síntomas que sugieren perturbaciones pituitarias. "The American Journal of medical Sciences", abril 1914, 575.

**Bondi**—Tumor de la hipófisis en un caso de "status lymphaticus". "Sociedad de Medicina interna y de Pediatría de Viena", 16 Noviembre 1911. "Wiener Med. Woch.", 9 Diciembre 1911, LXI, N.º 50.

**Bondy** — Pituitrina en praxis obstétrica. "Berliner Klin. Woch.", 1911, N.º 32.

**Bonhomme** — Un caso de acromegalia en una imbecil. "Soc. Cliníque de Médecine Mentale", 19 Junio. "Presse Médicale", 28 Junio 1911, an "Revue Neurolog. 1912, II, 107.

**Bonin Gerhardt** — Clasificación de los tumores del cuerpo pituitario. "Brit. Med. Journ.", 1913, 934.

**Bonin Gerhardt von** — Estudio de un caso de dispituitarismo. "Quart. Journ. of Med", 1913, VI, N.º 22, 125.

**Bonis V. de** — Sobre la reviviscencia del tejido muscular de las arterias humanas, "Pathologica", III, 22.

**Bonis V. de** — Acción de los extractos de hipófisis sobre la presión arterial y el corazón normal o en estado de degeneración grasosa, y naturaleza del principio activo de la hipófisis. "Archiv. Internationales de Physiologie", 1908, VIII, fsc. II, 211-284, "Archiv. Ital. de Biolog.", 1909, LII, 118.

**Bonis V. de y Susana V.** — De la acción de los extractos de hipófisis sobre los vasos sanguineos aislados. "Central. fur Physiol". 1909, XXIII, 169-175.

**Bonis V. de y Midulla** — Influencia de la temperatura sobre los movimientos del estómago de la rana. "Archiv. di Fisiolog.", 1911, 1.º Mayo, 371.

**Bonnes y Sabrazés** — (Ver Sabrazés y Bonnes).

**Bonnes L. J.** — Consideraciones sobre dos casos de acromegalia. "Tesis de Burdeos", 1907.

**Bonorino Udaondo C.** — Cinco casos de atonía gastrointestinal, tratados con éxito por la medicación hipofisiaria prolongada. "Sociedad Médica Argentina", 29 Julio 1912, N.º 115, 468, julio y agosto.

**Borchardt L.** — Experimentos sobre la diabetes en la acromegalia. "Deutsche Med. Woch.", 1908, 946.

**Borchardt** — Glicosuria hipofisiaria y sus relaciones con la diabetes en la acromegalia. "Zeitschr. f. Klin. Med.", 1908, LXVI, 3-4, 332, an in "Wien Klin. Woch.", 1908.

**Borchardt L.** — Función y afecciones funcionales de la hipófisis, "Ergebnisse der Inneren Medizin", III.

**Borchardt** — Sobre la fórmula hematólogica en las afecciones de las glándulas de secreción interna. "Deutsche Archiv f. Klin, Mediz.", 1912, CVI, 182.

**Borchardt L.** — Tratamiento del asma con el extracto hipofisiario. "Therapie der Gegenwart", 1914.

**Boruttau u. Niculescu** (pres. resp) — Sobre las relaciones de la acción fisiologica de los extractos hipofisiarios, adrenalina, imidazoletilamina. "Zeitschr. f. exp. Pathol. u Terap.", 1914, 15, 1-12.

**Bosc y Mairet** — Ver Mairet y Bosc.

**Bosco Guillermo A.** — Teratoma de la región del tuber cinereum. "La Prensa Médic. Arg.", 1915, N.º 18, 249.

**Bosse** — Superioridad del pituglandol para la Obstetricía de los practicos, in "Zentral. fur Gynak.", 1914, N.º 10, 392.

**Boteano Em. R.** — Contribución a la fisiología de la glandula pituitaria de la rana. "Tesis Bucarest", 1906.

**Botin B.** (pit. en amenorrea) — Consideraciones clínicas de algunas formas de amenorrea. "Revista Española de Obstetricia y Ginecolog", abril 1916. N.º 4, 149.

**Bottazzi F.** — Nuevas investigaciones sobre los músculos estriados y sobre los músculos lisos de animales homeotermos. "Arch. Ital. de Biol.", 1916, LXV, fasc. I, 17.

**Bottazzi F.** — Nuevas investigaciones sobre los músculos estriados y sobre los músculos lisos de animales homeotermos. "Archiv. Ital. de Biolog.", 1917, LXV, 265.

**Botvinnik, Guizé y Hesse** — Contribución al estudio de los tumores de la hipófisis. "St. Petersburger Medizinische Wochenschrift", 1911, XXXVI, N.º 34, 20 Agosto.

**Boudon y Laignel Lavastine** — (Ver Laignel Lavastine et Boudon).

**Bouin P. y Ancel P.** — Sobre un procedimiento para aislar la substancia activa del lóbulo posterior hipofisiario. "C. R. Soc. de Biolog.", 1914, LXXVI, N.º 2, 62,

**Bouin P. y Ancel P.** — Sobre un segundo método de extracción del principio activo del lóbulo posterior hipofisiario. "C. R. Soc. de Biolog.", 1914, LXXVI, N.º 3, 110.

**Bourgeois** —Tratamiento del asma nasal y bronquial por aplicaciones locales de extracto hipofisario. "Le Progres Medical", 3 Febrero 1917, in "Medical Record", 1917, XCI, N.º 11, 475.

**Bourguet** — ¿Que método quirurgico emplear en los tumores de la hipófisis? "Arch. Médicales de Toulouse", I Junio 1914, XXI, N.º 11.

**Bourguet y Dansan** — Trepanación por tumor de la hipófisis. "Archiv. Intern. de Laryngologie, d'Otologie et de Rhinologie",marzo-abril 1914, XXXVII, N.º 2.

**Bourgery** — Memoria sobre la extremidad cefálica del gran simpático en el hombre y los animales mamíferos, "C. R. de l'Accad. des Sciences", 7 Abril 1845, XX, 1014.

**Bourneville y Regnault** — La acromegalia (Comunic. de I caso con autopsia), "Bullet. de la Soc. Anatom. de Paris, 31 Julio, 1896, 587.

**Bouvier M.** — Las obesidades glandulares del niño. "Tesis Lyon", 1914.

**Bovermann** — Sobre algunos efectos secundarios desagradables de las inyecciones de hormonal y de pituitrina. "Munchener Medizinische Wochenschrift", 9 Julio 1912, LIX, 1553.

**Boyce y Beadles** — Contribución al estudio de la patología de la hipófisis cerebral. "Journ. of Pathol. and Bacteriolog.", Octubre 1892, an in "Revue Neurologique", 1893, 189.

**Boyce y Beadles** — Hipertrofia de la hipófisis asociada a las modificaciones del cuerpo tiroideo. "Journ. of Pathol. and Bacteriol", Octubre 1892.

**Boyce y Beadles** (H y T) — Aumento de tamaño de la Hypophysis cerebri en el mixedema. "Journ. of Pathol, and Bacter.", 1893.

**Boyd W.** — Un caso de tumor del cuerpo pituitario. "The Lancet", 1910, II, N.º 16.

**Boyd W.** — Un caso de tumor del cuerpo pituitario. "The Lancet", 1912, 1129.

**Boyd W.** — Un caso significativo sobre la función del cuerpo pituitario. "Journ. Amer. Med. Assoc." (Chicag.), 1917, LXVIII, N.º 2, 111, an. "Endocr.", 1. N.º 4.
**Boyé y Weil** — (Ver Weil y Boyé).
**Braem F.** — Epiphysis e Hypophysis de la rana. "Zeitsch f. wisensch. Zoologie". — 1898, LXIII.
**Bramann v y Anton** — Ver Anton y von Bramann.
**Brammer Max** — Pituitrina como medicamento acelerador del parto — "Hospitalistende", 1912, N.º 14, in "Munch. Med. Woch", 1912, 184.
**Braun** — Epifisis e hipófisis de rana. "Zeitschr. f. wiss. Zool." 1898, LXIII, 63.
**Braun** — Sobre el acceso a las partes centrales de los órganos medianos del piso craneano (ganglio Gasser y seno cavernoso) y la hipófisis. — "Deut. Zeit. f. Chir". LXXXVII, fsc. 1, 8.
**Bralik** — Adiposis hipofisogenital y tirogenital. — "Casopis lekaruv Ceskych" (Praga), 19 abril 1913, LII, N.º 16, in "Revue Neurol.", 1913.
**Bregman** — Sobre clínica de la acromegalia. "Deutscher Zeitschr. f. Nervenheilkunde", 1900, XVII.
**Bregmann L. y Steinhaus J.** — Sobre el conocimiento de los tumores de la hipófisis y de la región hipofisiaria. "Virchow's Archiv", 1907, CLXXXVIII, 360.
**Bregmann L. y Steinhaus J.** — Dos casos de tumores de la hipófisis y de la región hipofisiaria. "Journ. de Neurolog.", Bruxelles, 1907. Nos. 16-17 in "Revue Neurol.", 1908, 216.
**Breitner E.** — Sobre casuística de los tumores hipofisiarios. "Virchow's Archiv", 1883, XCIII.
**Breschet** — Investigaciones anatómicas y fisiológicas sobre el órgano del oído. París, 1837.
**Breton y Michaud** — Dos casos de acromegalia. "Gazette des Hopitaux", 1900, N.º 142, in "Revue Neurol." 1901, 312.
**Brewerton E. y Grainger Stewart** — (Ver Stewart y Brewerton).
**Briand M. y Salomón J.** — Infantilismo con degeneración mental. Acromegalia, criptorquidia, depresión melancólica, preocupaciones hipocondríacas. Mejoría del estado mental a consecuencia del tratamiento opoterápico. "Bull. de la Soc. Clin. de Med. Mentale", Diciembre 1912, 340, in "Revue Neurol." 1913, II, 491.
**Brigidi** — Estudios anatomopatológicos sobre un caso extrañamente deforme por enfermedad crónica. "Rendiconti della Soc. Medico-fisica Fiorentina", 1877.
**Briquet** — Contribución al estudio de la acromegalia. "La Presse Médicale", 11 Septiembre 1912, N.º 74, 751.
**Brissaud.** — Un caso de acromegalia. "Revue Neurologique", 1893, I, 3-4.
**Brissaud y Meige** — Gigantismo y acromegalia. "Journ. de Med. et de chir. prat.", 1895, 49. "Nouv. Icon. de la Salp.", 1897, 374.
**Brissaud E.** — Sobre las relaciones recíprocas de la acromegalia y del gigantismo. "Societé Medic. des Hopitaux", 1 Mayo 1896; in "Revue Neurol.", 1896, 498.
**Brissaud y Meige** — Tipo infantil del gigantismo. "Nouv. Iconograph. de la Salpêtrieré, 1904, XVII, 165-172; "Revue Neurol.", 1904, XII, 105.
**Brito Henrique G. de Sá.** — Molestia de Dercum. "Thése Río de Janeiro", 1915.
**Brizzi** — Un caso de acromegalia. "Gazz. degli Ospedali", 1892.
**Broadbent** — Un caso de acromegalia. "The Lancet", 1896, I.
**Broca** — Un esqueleto de acromegálico. "Arch. gener. de med.", Diciembre 1888, 656.
**Broadhead G. L** — Pituitrina en Obstetricia. "New York med. Journ." 1914, N.º 26, XCIX, 1289, in "Zentralbl. Gynak", 1914, N.º 34, 1199.
**Brodowsky** — Struma angioides et Hemorrágica. "Sitzungsber. d. Arztl. Gesell. Warchau. Medycina", N.º 25 in "Virchow's Archiv", XCIII.
**Broeckert** (Gand) — Contribución a la cirugía de la hipófisis. "Socied. Belga de Otología, de rinología y de laringología", 13 Julio 1912, an in "Presse Medic.", 31 Agosto 1912, N.º 71, 725.
**Brolik** — Adiposis hipófiso y tireo-genital. "Casopis lekaruv Ceskych" (Praga) (en tcheco), 5 Abril 1913, LII, N.º 14.
**Brooks** — Un caso de acromegalia con autopsia. "New York med. Journ.", 1897, LXV, 13.
**Brouardel y Gastou** — (Ver Gastou y Brouardel).
**Brown** — Acromegalia. "Brit. med. Journ.", 1892, I, 862.
**Brown Sequard** — Curso de Fisiología en la Facultad de Medicina de París, 1869.
**Bruce A. y Mackay G.** — (Ver Mackay y Bruce G.)
**Brunet L.** — Estado mental de los acromegálicos. "Tesis de París", 1899.
**Bruni A. C.** — Sobre el desarrollo de la parte glandular de la hipófisis en el hombre. "Archiv. italian. di Anatom. e d'Embriol.", 1916, LXV, in "Archiv. It. Biolog", 1916, LXVI, 120.
**Bruns** — Un caso de acromegalia y su tratamiento con extracto tiroideo. "Neurol. Centralbl.", 1895, 520, 1173; in "Revue Neurol.", 1897, 51.
**Bruns L.** — Tumores cerebrales. "Deutsche Klin-Leyden Klemperer", XIII, 553.
**Bruzzi** — Un caso de acromegalia. "Gazz. d. Osped.", Milano, 1892.
**Bryant W. S.** — Hipófisis faríngea, posibilidades clínicas de su relación con el sistema hipofisiario, "Med. Record" (N. Y.), 1916, XC, 441.
**Bubis J. L.** — Vacíamiento del útero en los primeros estados del embarazo con la ayuda de la pituitrina. "Americ. Journ. Obstetrics", 1916, LXXIII, 673.
**Bubis J. L.** — El empleo de la pituitrina en el aborto y para extraer restos placentarios. "Americ. Journ. of Obstetrics", LXXIII, N.º 460 an in "Rev. Esp. de Obstr. y Gin.", Mayo 1916.
**Buday K. y Janeso N.** — Un caso de gigantismo patológico. "Deut. Archiv f. Klin. Med.", 1898, LX, 385.
**Buetow L.** — Los enzimas de la hipófisis. "Biochemische Zeitschr.", 31 Julio 1913, LIV, 40-52.
**Buhecker** — Contribución a la patología y fisiología de la Hipófisis cerebri. Strasburg, 1893.
**Bullar** — Acromegalia. "The med. and Surg. Reporter", 1895, 27 Abril, 591.
**Burchard O.**—Acromegalia y mixedema. "St. Petersburg medizinische Woch.", 1901, N.º 44, 481; in "Revue Neurol.", 1901, 697.
**Burckhardt Rud.** — Investigaciones sobre el cerebro y aparato olfatorio de Tritón e Ichtyophis. "Zeitsch. f. wissensch. Zoologie", 1891, LII.
**Burckardt R.** — El sistema nervioso central de Protopterus annectens. "Berlin" 1892, (cit. B. Haller).
**Burdach** — Tratado de Fisiología. "París, Baillere", 1837.
**Burgi E. y v. Traczewski C. F.** — Sobre la acción de los extractos de órganos sobre el corazón. "Biochem. Zeitschr.", 1914, LXVI, 417.
**Burnett** — (Ver Robertson B. T. y Burnett T. C.)
**Burnier R.** — Tumor de la hipófisis e infantilismo. "Bull. Soc. d'Ophtalmologie de París", 1911, CXLV, 277, in "Revue Neurol.", 1911, II, 572.
**Burnier R.** — Tumor de la hipófisis con paro del desarrollo del esqueleto (nanismo hipofisiario). "Presse Medic.", 1911, N.º 94, 973.

**Bury** — Acromegalia. "Lancet", 1891, I, 1383.
**Burr Ch. W.** y **Riesmann D.** — Tumor del cuerpo pituitario sin acromegalia. "Journ. of. nervous and ment. diseases", 1899, XXVI, N.º 1, 21 — in "Revue Neurol.", 1900, 469.
**Burr** — Un caso de adiposis dolorosa con necropsia. "Journ. of nerv. and mental diseases", 1900, XXVII, 519-525.
**Buschan** — Acromegalia — in "Eulenburgs Real Enzyklop.", 4.ª edic. 1910-11.
**Bussano G.** — Contribución a la fisiopatología de la hipófisis. "Il Tommasi", 1908, N.º 23.
**Bustamante Alberto S. de** — Pubiotomía y pituitrina. "Revista Médica Cubana", Junio 1916.
**Buzzer** — Un caso de acromegalia. "Aertzl. Rundschau", Munchen 1892.
**Bychowski Z.** — Diagnóstico y terapia de los tumores hipofisiarios. "Deut. med. Woch", 1909, N.º 36, 1561, "Revue Neurol.", 1911, I, 27.
**Bramwell (Byron)** — Gigante acromegálica. "Edimburgo med. Journ.", Enero 1894. "British med. Journ.", 6 Enero 1894, 21.

**Cadwallder J. C** — Fisiología de la glándula pituitaria y acción de sus extractos. "Lancet Clinic", 1916, CXV, 33 in "Endocrinology", I, N.º 4.
**Cadwalder W. B.** — Un caso ilustrativo de la semejanza ocasional entre el tabes dorsalis y las enfermedades de la glándula pituitaria. "Journ. nerv. and Mental Dis..", 1916, LXIV, 150.
**Cagnetto G.** — Sobre las relaciones anatómicas entre acromegalia y tumor hipofisiario. "Soc. Ital. di Patol. Resoconti della 2.ª riunione, 1903".
**Cagnetto G.** — Sobre la cuestión de las relaciones anatómicas entre acromegalia y tumor hipofisiario. "Virchow's Archiv", 1904, CLXXVI, 115.
**Cagnetto G.** — Alteraciones de la médula espinal en un caso de acromegalia. "Riv. Sper. di Freniatria", 1904, 267, in "Revue Neurol.", 1905, 192.
**Cagnetto G.** — Observaciones anatomo-patológicas sobre la atrofía de la hipófisis. "R. Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti", 1905.
**Cagnetto G.** — Adenoma de la hipófisis sin acromegalia. "Accad. medica", Padova, sesión 8 Diciembre 1906.
**Cagnetto G.** — Hipófisis y acromegalia. "Arch. per le Scienze Mediche" 1907, XXXI, N.o 3, 80-93.
**Cagnetto G.** — Nueva contribución al estudio de la acromegalia con particular consideración a las relaciones de la acromegalia con los tumores hipofisiarios. "Virchow's Archiv", 1907, CLXXXVII, 197-244.
**Cagnetto G.** — Hipófisis y acromegalia. "Lavori dell'Istituto de anatomia patologica della R. Universitá di Padova, diretto dal Profes. Bonome", Tip. Flli. Garbin, edit., 1908.
**Cahn R.** (Berlín) — Sobre la importancia de la Pituitrina en obstetricia. "Tesis de Freiburg"; ref. in "Munchener Mediz. Wochenschr.", 1912, I, 331.
**Cajal (Ramon y)** — (Ver Ramon y Cajal).
**Calderara A.** — Mixedema por atrofía de la tiroides con hipertrofia de la hipófisis. "Giornale della R. Accadem. di Medicina di Torino", Julio-Agosto 1907, in "Archiv. Ital. de Biolog.", 1908, L, 190-196.
**Calmann** — Extractos hipofisiarios en obstetricia. Disc. "Hamburg-Gesell", 9-I, 1912, in "Zentr. f. Gynak.", 1912, N.º 12.
**Calori L.** — Sobre varias particularidades osteológicas de la base del cráneo humano. "Memoria de la R. Accad. de Ciencias del Instituto de Boloña", 1892, II, serie 5, 287.
**Campbell** — Acromegalia. "Brit. med. Journ." 1895, 81.
**Campbell J. Argyll** — Los efectos de ciertos extractos animales sobre los vasos sanguíneos. "Quartely Journ. of. exper. Physiol.", 1911, IV, N.o 1, 1.
**Camus J. y Roussy G.** — Presentación de siete perros hipofisectomizados desde varios meses. "Soc. de Biolog.", 28 Junio 1913, an in "Presse Médicale", 1913, 2 Julio, No. 54, 549.
**Camus J. y Roussy G.** — Hipofisectomía y poliuría. "C. R. Soc. de Biolog.", 29 Noviembre 1913.
**Camus J. y Roussy G.** — Hipofisectomía y atrofía genital experimentales: contribución experimental al estudio del sindrome adiposo genital. "Soc. de Neurol.", 4 Diciembre 1913, in "Presse Med.", 1913, N.º 101, 1021.
**Camus J. y Roussy G.** — Poliuria experimental por lesiones de la base del cerebro: la poliuria dicha hipofisiaria. "C. R. Soc. de Biolog.", 20 Diciembre 1913. "Presse Medic.", III, No. 104, 1053.
**Camus J. y Roussy G.** — Poliuria y polidipsia por lesiones nerviosas experimentales: regulación de la tara acuosa del organismo. "Soc. de Biolog.", 24 Enero 1914.
**Camus J. y Roussy G.**—Hipofisectomía y glucosuria experimentales. "Soc. de Biolog.", 14 Febrero 1914, 299.
**Camus J. y Roussy G.** — Hipofisectomía y glucosuria alimenticia. "C. R. Soc. de Biolog.", Febrero 28, 1914, 344.
**Camus J. y Roussy G.** — Poliuria por lesiones de la región optopeduncular de la base del cerebro. Mecanismo regulador del tenor del organismo en agua. "C. R. Soc. de Biolog.", 9 Mayo 1914, LXXVI, 773.
**Camus J. y Roussy G.** — Localizaciones anatómicas de las lesiones de la base del cerebro que provocan la poliuria en el perro. "C. R. Soc. de Biolog.", 30 Mayo 1914, LXXVI, 877.
**Camus J. y Roussy G.** — Diabetes insípida y poliuria llamada hipofisiaria. Regulación del tenor del organismo en agua. "Presse Médicale", 8 Julio 1914, N.º 54, 517.
**Candler y Halliburton** — (Ver Halliburton y Candler).
**Canestro** — Operación por tumor de la hipófisis. "Accad. Real de Medic. di Genova", 9 Marzo 1914. "La Clin. chirurgica", 30 Junio 1914, XXII, No. 6.
**Cange A.** — Acromegalia y ceguera. "Arch. gen. de Med.", 1905, No. 41, 2575, in "Revue Neurol.", 1906, 421.
**Cantani A.** — Sobre la acromegalia (Investigaciones clínicas y anatomopatológicas). "La Clin. Med. Italiana", 1910, No. 6.
**Cantonnet y Lapersonne de** — (Ver Lapersonne de y Cantonnet).
**Cantonnet y Coutela Ch.** — Sarcoma de la base del cráneo. "Bull. de la Soc. Anatomique", 1906, 505.
**Cantonnet** — Perturbaciones visuales por tumor hipofisiario sin acromegalia; tratamiento radioterápico. "Soc. d'Ophtalmologie de París", 10 Diciembre 1910, "Rev. Neur.", 1912, I, 343.
**Capgras y Trénel** — (Ver Trénel y Capgras).
**Capitan** — Sobre el gigante Carlos. "Medec. Moderne", 14 Octubre 1895. "Bull. de la Soc. d'Antropologie", 18 Mayo 1899.
**Carbone** — Struma adenomatosa de la hipófisis sin acromegalia. "Gaz. Med. Ital.", N.º 19, 1902.
**Carianopol G. y Hamat N.** — (Ver Hamat y Carianopol).
**Carlson A. y Lewis M.** — (Ver Lewis y Carlson).
**Carlson A. J. y Jacobson C.** — Ulteriores estudios sobre la naturaleza de la tetania paratiroide. "Amer. Journ. of Physiol.", 1911, XXVIII, N.º 3, 133.
**Carlson A. J. y Martin L. M.** — Contribución a la fisiología de la linfa. XVII. La supuesta

presencia de la secreción de la hipófisis en el fluido cerebro-espinal. "Amer. Journ. of Physiol.", 1911, XXIX, 65-75.
**Carmody E.** — Un caso de acromegalia. "The Lancet", 5 Junio, 1909, I, 1599.
**Carnot P. Gilbert A.** — Estado actual de la opoterapia. "Informe al Congreso de Medic. de Montpellier", Abril de 1898.
**Carnot P. y Dumont J.** — La opoterapia. Tratamiento de algunas enfermedades por algunos extractos de órganos animales. "Colección de Monografías Clínicas", 1898.
**Carnot P.** — Opoterapia. "Biblioteca de Terapéutica de Gilbert y Carnot. J. B. Bailliére", París 1911.
**Carnot P. y Dumont J.** — Sindrome hipofisiogenital de origen sifilítico. "Société Médic. des Hopitaux", 8 Noviembre 1912.
**Carnot, Rathery y Dumont** — Acromegalia, diabetes y tumor hipofisiario. "Bull. Soc. Med. des Hopitaux de París", 8 Mayo 1913, XXIX, N.º 15, 921.
**Carnot P.** — Influencia de diversos agentes terapéuticos sobre la hipertrofía compensatriz del riñón, an in "Paris Medical", 5 Julio 1913, N.º 31.
**Carraro A.** — Estudio comparado de los efectos producidos por inyecciones de extracto de hipófisis y de cápsulas suprarrenales. "Arch. per le Scienze Med.", 1908, XXXII, fsc. I, 42-81.
**Carraro A.** — El transplante de la hipófisis. "Archiv. fur Entw. Mech. Org.", 1909, XXVIII, 169-180, an in "Journal. de Phys. et de Pathol. Gener.", 1910, 600.
**Carraro A.** — De la acción de los extractos de glándulas de secreción interna sobre el corazón de Dafnia pulex. "R. Inst. di Scienze, Lettere ed Arti", 12 Junio 1910.
**Carraro A. y Salvioli J.** — (Ver Salvioli y Carraro).
**Carrière** — Extructura y funciones del cuerpo pituitario. "Archiv. Clín. de Bordeaux", 1893, II, 589.
**Carrion y Hallion** — (Ver Hallion y Carrion).
**Carthy Mac y Dercum** — (Ver Dercum y Mac Carthy).
**Carus** — Tratado elemental de anatomía comparada. París 1885, I, B, 126.
**Casasco** — Sobre la extructura de la hipófisis. "Socied. Medico-Chirurgica di Padova", 1908, Diciembre 11.
**Casasco A.** — Sobre la extirpación de la hipófisis. "Soc. Medic.-Chirurgica di Padova", 15 Enero 1909. "Il Policlinico" (sez. prat.), 1909, anno XVI, fsc. 7.
**Caselli A.** — Estudios anatómicos y experimentales sobre la fisiopatología de la glándula pituitaria. "S. Calderini", edit., Reggio (Emilia), 1900.
**Caselli** — Influencia de la función de la hipófisis en el desarrollo del organismo. "Riv. Sperim. di Freniatria", 1900, XXVI, 176, in "Revue Neurolog.", 1900, 905.
**Caselli A.** — Sobre la persistencia del canal craneofaríngeo en el hombre. "Riv. Sperim. di Freniatría", 1900, XXVI.
**Caselli A.** — Sobre las relaciones funcionales de la glándula pituitaria con el aparato tiroparatiroide. "Riv. Sperim. di Feniatria", XXVI, 488.
**Caselli A.** — Hipófisis y glucosuria. "Rivista Sper. de Freniatria", Febrero 1900, fsc. I, 120 in "Revue Neurol.", 1900, 905.
**Cassirier** — Tumor de la hipófisis diagnosticado por la radiografía. "Arch. fur Psych.", 1901, in "Rev. Neur.", 1901, 996.
**Castaigne J. y Parisot J.** — Las medicaciones opoterápicas aplicables al tratamiento de las afecciones renales. "Revue de Therap.". "Bull. trim. du Labor. Chaix", Julio 1910, N.o 47.
**Castelli R. (De Milán)** — Contribución al estudio de las substancias grasas de la hipófisis humana. "Archiv. de Medec. Exper. et d'Anatomie Patholog." 1914, N.o 2, 185.
**Castiglioni G.** — Un nuevo caso de acromegalia, mejorado con opoterapia hipofisiaria. "Gazz. Med. Ital.", 23 Marzo 1905, N.o 12, anno LVI, 23.
**Castex M. R.** — Insuficiencia hipofisiaria, Distrofia adiposo genital de origen sifilítico. "La Prensa Med. Argentina", 1917, IV, supl. 11.
**Castex M. R.** — Hipopituitarismo de origen sifilítico. Diabetes insípida. Trofoneurosis a tipo esclerodérmico de las extremidas inferiores. "La Prensa Med. Arg.", 10 Noviembre 1917, supl.º 17, IV, 39.
**Castex M.** — Acromegalia. "La Prensa Médica Argentina", 10 febrero 1918, supl.25, 63.
**Castro Aloysio de** — Sobre la coexistencia de la enfermedad de Recklinghausen con la acromegalia. "Nouvelle Iconographie de la Salpetrieré", Febrero 1912, XXV, N.o 1, 41-44.
**Castro Aloysio de** — El sindrome tirotestículo hipofisiario. "L'Encephale", 10 Noviembre 1912, an. VII, N.o 11, 329-333, in "Brazil Médico", 1.o Marzo 1913, XXVII, N.º 9, 81-83.
**Castro Aloysio de** — Tabes y acromegalia. "Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière", 1913. 469.
**Castro V.** — Sobre el abuso de la pituitrina en San José. "Gaceta Médica de Costa Rica", 15 Mayo 1916, año XIX, N.o 32, en "La Clínica Castellana", Enero 1917, 71.
**Catanzaro P.**—Estudio comparativo sobre la acción de algunas substancias sobre el útero aislado de los mamíferos. "Giorn. int. di Sc. Med.", 1915, XXXVII, fsc. 4, 145.
**Catarinich** — Un caso de tumor pituitario. "Australian Medical Journ." (Melbourne), 20 Septiembre 1913, II, N.º 114.
**Caton y Paul** — Nota de un caso de acromegalia tratado por operación. "Brit. med. Journ.", 1893. 1421.
**Caton** — Acromegalia. "Brit. Med. Journ.", 1895, 307.
**Cattapano E.** — Sobre la acción midriatica de los extractos y de los líquidos orgánicos. "Presse Médicale", 1910, Septiembre, N.º 77, 713.
**Caussade y Laubry** — Sarcoma de la glándula pituitaria sin acromegalia. "Arch. de Med. Experim. et d'Anatom. Patholog.", 1909, N.º 2, 172.
**Cauvin** — Tumor de la hipófisis y acromegalia. "Archiv. d'Ophtalmol.", 1914, XXXIV, 657.
**Cavalieri Ducati C.** — Un caso de acromegalia con estudio del estado de la sangre. "Gazz. degli Osped.", 1904, N.º 145.
**Cavengt S.**— Contribución al estudio clínico del infantilismo hipofisiario. "La Pediatria Española", 1918, año VII, N.º 68.
**Ceccaroni B. y Farini A.** — (Ver Farini y Ceccaroni).
**Ceballos Alejandro** — Grandes traumatismos de los miembros inferiores (aplastamiento). "Revista de la Soc. Médica Argentina", Julio y Agosto 1912, N.o 115, 437.
**Cecca** — Relaciones entre neoplasma-hipofisiario y la acromegalia. "Stabil. Tipogr. Pastorio Este", 1911.
**Cecconi A.** — De la adiposis dolorosa. "Riv. Crit. di Clin. Med.", 1911, N.o 12.
**Cenas** — Sobre un caso de acromegalia probablemente congénito. "Loire Médicale", 1890.
**Centanni y Tizzoni** — (Ver Tizzoni y Centanni).
**Cerise** — Tuberculosis de la hipófisis secundaria a un tuberculoma de la base del cerebro. "Soc. de Neurolog.", 25 Enero 1912, N.o 3, Febrero 15. "Revue Neurolog.", 1912, I, 227.
**Cerletti U.** — Efectos de las inyecciones de jugo de la hipófisis sobre el crecimiento somático. "Rendic. della R. Accad. dei Lincei", 15 Julio y 5 Agosto 1906. "Arch. Ital. di Biolog.", 20 Abril 1907, XLVII, fsc. I, 123-24.
**Cerletti U.** — Nuevas investigaciones acerca de los efectos de las inyecciones del jugo

de hipófisis y de otros órganos sobre el crecimiento somático. "Rend. Accad. Lincei", 1908, XVII, 553.
**Cerletti U.** — Ulteriores investigaciones sobre los efectos de las inyecciones del jugo de hipófisis y de otros jugos orgánicos sobre el crecimiento somático. "Rend. Accad. Lincei" 1908, XVII, 618.
**Cerletti U.** — Efectos de las inyecciones de jugo de la hipófisis y de otros jugos sobre el crecimiento somático. Roma 1909, "Pathologica II".
**Cervera L.** — Nuevo procedimiento de valuación y registro de los efectos de las substancias vaso-modificadoras. "Treballs de la Soc. de Biología", any III, 1915.
**Cesa Bianchi y Agazzi** — Investigaciones sobre la acción tóxica de algunos órganos. III La toxicidad de los extractos de las glándulas de secreción interna. "Pathologica", III, 1911, 257.
**Cestan y Halberstadt** — Epitelioma quístico de la hipófisis sin hipertrofia del esqueleto. "Revue Neurolog.", 1903, 1180.
**Chacón, Parache, Becerro de Bengoa, Sanz de Grado, Díaz Carmena, Franco, Recasens, Mañueco** — (Ver Parache, etc.)
**Chadbourne** — Un caso de acromegalia con diabetes. "New York Med. Journ.", 2 Abril 1898, 449.
**Charpentier y Jabouille** — Nanismo mixedematoso; ausencia de cuerpo tiroides e hipófisis; examen del esqueleto. "L'Encéphale", 1911, N.o 7, 41.
**Charrin** — "Journ. de Pharmacie et de Chimie", 1898.
**Crateris F. J.** — Acción del extracto pituitario sobre el útero humano superviviente. "Glasgow Medical Journ.", LXXXVII, N.º 2, in "The Journ. Am. Med. Assoc.", 1917, LXVIII, N.º 14, 1068, in "Physiol. Abstracts", 1917, II, N.º 2, 132.
**Chauffard** — Acromegalia frusta con macroglosia. "Soc. Med. des Hopit.", 12 Julio 1895, 542. "La Sem. Med.", 1895, 305.
**Chauffard y Griffon** — Hipertrofia seudo acromegálica segmentaria de todo un miembro superior, con perturbaciones siringomiélicas de igual topografía. "Revue Neurol.", Mayo 1899, 318.
**Chauffard y Ravaut** — Acromegalia y diabetes azucarado; tumor del cuerpo pituitario, gigantismo visceral. "Soc. Med. des Hopitaux", 23 Marzo 1900.
**Chaussier** — Exposición sumaria de la extructura de las diferentes partes del encéfalo. "París", 1807.
**Chauvet y Souques** — (Ver Souques y Chauvet).
**Chauvet** — Infantilismo hipofisiario, precedido de una introducción al estudio de los infantilismos y de una clasificación de los síndromeshipofisiarios. "Tesis de París", 1914.
**Cheney y Walton** — (Ver Walton y Cheney).
**Cheron** — De la acromegalia. "L'Union Médicale", 1891, Nos. 3-4.
**Chevalier J.** — Sobre la preparación y título de los productos opoterápicos. "Bull. Gen. de Therap.", 1908, 177.
**Chevkounenko** — Hypophysectomía pharingealis. "X Congreso de Cirujanos Rusos" (St. Petersburgo), 1910, XII, 19-22, in "Suplem. Chirourgia", Abril 1911, XXIX, N.o 172.
**Chiari** — Meningitis supurada, causada por la ulceración perforante en la cavidad nasal de un adenoma de la hipófisis cerebral. "Prag. Med. Woch.", 1883, 245.
**Chiari O.**—Disc. von Eiselberg Hochenegg). Extirpación de la hipófisis. "Munch. Med. Woch", 1760, "Socied. Imperio Real de los médicos de Viena, 30 Junio 1911, an in "Presse Médicale", 29 Juillet 1911, N.º 60.
**Chiari** — Acromegalia por tumor hipofisiario; operación. "Soc. Imp. Real de los méd. de Viena", 23 Junio 1911. "Wiener Klinische Wochenschr.", 29 Junio 1911, N.o 26.
**Chiari** — Sobre hipofisectomía. "Tercer Congreso Internacional de laringo-rinología", Berlín, 30 Agosto-2 Septiembre 1911.
**Chiari** — Sobre una modificación de la operación de Schloffer para tumores de la hipófisis. "Wiener Klinische Wochenschr", 4 Enero 1912, XXV, N.o I, 275; in "Münch. Med. Woch.", 1912, 213.
**Chiarugi** — De una conexión particular de la pared ventral del cerebro intermedio con el ectodermo en los embriones de mamíferos. "Monit. Zool. Ital.", 1894, N.o 5.
**Chiarugi G.** — Sobre la presencia de un brote bilateral en el rudimento de hipófisis de los mamíferos. "Monitore Zool. Italiano", 1894, anno V, N.o 8.
**Chiarugi** — De un órgano epitelial situado delante de la hipófisis y de otros puntos relativos al desarrollo de la región hipofisiaria en embriones de Torpedo Ocellata. "Monitore Zool. Ital.", Febrero 1898, anno IX, N.o 2, 37.
**Chiasserini A.** — Contribución a la cirugía experimental de la hipófisis. "Il Policlinico", (sez. chir.), Noviembre 1912, XIX, fsc. 11, 515.
**Chiasserini** — Lesiones inflamatorias experimentales de la hipófisis y de la región hipofisiaria. "Il Policlinico", Noviembre 1913, XX, N.o 11.
**Choay** — Influencia del modo de preparación sobre la actividad de los extractos opoterápicos. "Bull. Gener. de Thérap.", 1908, 177.
**Christeller** — La hipófisis faríngea. "Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche", 1915, N.o 29.
**Christie C. D. y Stewart G. N.** — Un caso de diabetes insípida con especial referencia al mecanismo de la diuresis y de la acción del extracto pituitario sobre ella. "Arch. Int. Med.", 1917, 10-23 in "Physiol. Abstracts", Octubre 1917, II, N.o 7, 426.
**Christofoleti** — "Gy. Rundschau", N.º 4, 1911.
**Christamann P. W. y Wipple G. H.** — (Ver Wipple y Cristmann).
**Chueco Alberto** — Los solutos hipofisiarios de Houssay como medicamento ocitócico. "La Semana Médica", 16 Mayo 1912, XX, N.o 20,913.
**Church** — Acromegalia, con el relato clínico de un caso. "New York Medic. Record", 1893, 545.
**Church A.** — Tumor pituitario y sus relaciones quirúrgicas. "The Journ. of Amer. Med. Assoc.", 10 Julio 1909, 97, 105.
**Chvostek** — "Wien. Klin. Woch.", 1899, 1086.
**Chvostek F.** — Constitución y glándulas endócrinas. "Munch. Med. Woch.", 1912, N.o 4, y "Wien Klin. Woch.", 1912, N.o 1.
**Ciauri R.** — El senilismo y los dimorfismos sexuales. "Imp. Políglota Universal, Roma. "Bibliot. de Philos. y Sc.", 1912-13.
**Cibils Aguirre R.** — Sobre un caso de gigantismo precoz. "Archivos Latino-Americanos de Fediatría", 1912, VI, N.o 3, 139.
**Cicateri Beno** — Sobre un tumor parahipofisiario. "Riv. di Patolog. nervosa e mentale". 1907, 321-331.
**Cigheri M.** — De la hipófisis humana en el embarazo. "La Ginecología", 1906, N.o 19.
**Cimorroni A.** — Sobre la hipertrofia de la hipófisis en los animales privados de la tiroides "Lo Sperim.", 1905, 109.
**Cimorroni A.** — Hipertrofía de la hipófisis en los animales tiroidectomizados. "R. Accad. Medic. di Roma", 25 Noviembre 1906.
**Cimorroni A.** — Sobre la hipertrofía de la hipófisis cerebral en los animales tiroidectomizados. "Arch. Ital. de Biolog.", 1907, XLVIII, 387-400. "Lo Sperimentale", 1907, fascículos 1-2.

**Clovini M.** — Leucocitos circulantes por modificación de los gases de la sangre e hipófisis tiroide y bazo. "Arch. di Farmacolog. Sperim. e Sc. aff.", 1916, XX, 38.
**Clovini M.** — Leucocitos circulantes en el envenamiento por anhídrico carbónico y sinergía funcional de las glándulas endocrinas. "Arch. di Farmacol. Sperim. e Sc. aff.", 1916, XX, 321.
**Citelli** — La hipófisis faríngea en la primera y segunda infancia. Sus relaciones con la mucosa faríngea y la hipófisis central. "XVI Congrès Intern. de Medec.", 1909. "Annales des Maladies de l'Oreille, du Larynx, du Nez et du Pharinx", 11 Noviembre 1910, XXXVI, N.º 11, et "Anat. Anzeiger", 1911.
**Citelli** — Sobre un método personal relativamente simple de hipofisectomía por las vías naturales. "Annales des Maladies de l'Oreille, du Larynx, du Nez et du Pharinx", 1911, N.o 8.
**Citelli S.** — Sobre las relaciones fisiopatológicas entre el sistema hipofisiario y varias lesiones de larga duración, sea de la faríngе nasal, sea de los senos esfenoidales. "Riv. di Neuropat. Psich. ed Elettroter.", 1911, Nos. 11 y 12. "Zeitschr. f. Laryng. Rhinol. und ihre Grenzgeb", 26 Junio 1912, V. fsc. 2.
**Citelli** — La pituitrina en las hemorragias operatorias y espontáneas de las vías respiratorias. "XVII Congreso Intern. de Ciencias Médicas", Londres, 6-17 Agosto 1913 (sec. Laring. y otol.) in "Presse Médicale", 1913, N.o 67, 684. "Zeitschr. f. Laryng.", 1914, 6.
**Citelli S. y Basile G.** — Confirmación esperimental de las relaciones fisiopatológicas entre la faringe nasal y la hipófisis. "Pathológica", 1.º enero 1915, VII, N.º 148, 220.
**Citelli S. y Caliceti P.** — Sobre tres sujetos adenoideos con feminilismo hiporfisiario. "La Pediatria", 1917, XXV, 278, in "Endocrinology", I, N.o 4, 539.
**Ciulla M.** — Los órganos de secreción interna en el embarazo y el puerperio. "Ginecología Moderna", 1910.
**Civalleri A.** — La hipófisis faríngea en el hombre. "Compt. Rend. de l'Assoc. des Anatomistes", Marseille, 1908.
**Civalleri** — Existencia de una hipófisis faríngea. "Reale Accad. di Medic. di Torino", 13 Dic. 1907. "Il Policlínico", Sezione pratica, 1908, anno XV, 48.
**Civalleri** — La hipófisis faríngea en el hombre. "R. Accad. Med. di Torino", 1907 (nota previa). "Intern. Monatschr. f. Anat. u Physiol.", 1909, XXVI, 20.
**Clair Symmers y Barklay** — (Ver Barklay y Clair Symmers).
**Clairmont P. y Ehrlich H.** — Sobre trasplante de la hipófisis en el bazo de animales de exp.a "Arch. f. Klin. Chir.", 1909, LXXXIX, 596, 608.
**Clark, Lewis, Neilson** — (Ver Lewis, etc.)
**Clark y Atwood** — Encondroma de la hipófisis y otros casos de tipos raros de distrofia muscular y de poliomielitis anterior. "New York Medic. Journ.", 1908, in "Revue Neurol.", 1908, 33.
**Clarck L. N.** — El efecto de la substancia pituitaria sobre la producción de huevos de la gallina doméstica. "Journ. of Biol. Chemistry", 1916, XXIV, 123.
**Claude H.** — Sindrome de hiperfunción de las glándulas vasculares sanguíneas en los acromegálicos. "C. R. Soc. de Biol.", 28 Octubre 1905, LIX, 362.
**Claude H.** — Acromegalia sin gigantismo. "L'Encéphale", Marzo 1907, año II, N.o 3, 295-298.
**Claude y Gougerot** — Insuficiencia pluriglandular endócrina, (1a. memoria). "Journ. de Physiol. et de Pathol. géner.", 15 mayo 1908, 468-480.
**Claude y Gougerot** — Insuficiencia pluriglandular endócrina. (2.ª memoria). "Journ. de Physiol. et de Pathol. gen.", 15 mayo 1908, N.º 3, 508-518.
**Claude H. y Gougerot H.** — Los sindromes de insuficiencia pluriglandular. Su sitio en nosografía. "Revue de Medec.", 1908, N.o 10, 861-877, y N.o 11, 950-969.
**Claude H. y Schmiergeld A.** — Estudio de 17 casos de epilepsia desde el punto de vista del estado de las glándulas de secreción interna. "C. R. Soc. de Biolog.", 11-18-31 Julio 1908, y "Congrès de Dijon", Agosto de 1908.
**Claude H. y Schmiergeld A.** — Las glándulas de secreción interna en los epilépticos. "L'Encéphale", 10 Enero 1909, N.o 1, 1-31.
**Claude H. y Verdun** — Astenia muscular grave curada por la opoterapia suprareno-hipofisiaria. "Soc. Neurolog.", 7 Julio 1910. "Bull. trim. Labor. Chaix", Noviembre 1910, N.o 48.
**Claude H. et Schaeffer H.** — Adiposidad y lesiones hipofisiarias en un caso de tumor del cuerpo calloso sin apraxia. Mejoría notable, pero temporaria, por la trepanación descompresora. "Journ. de Physiol. et de Pathol. gener.", 15 Mayo 1911, XIII, 406.
**Claude H. y Baudoin A.** — Estudio histológico de las glándulas a secreción interna en un caso de acromegalia. "C. R. Soc. de Biolog.", 8 Julio 1911, LXXI, 75.
**Claude H. y Baudoin A.** — Efectos de algunos extractos hipofisiarios. "C. R. Acad. des Sciences", 26 Diciembre 1911, CLIII 1513.
**Claude y Baudoin** — Sobre la glucosuria hipofisiaria en el hombre. "C. R. Soc. de Biolog.", 7 Junio 1912, LXXII, N.º 20, 855-858.
**Claude H. y Sourdel M.** — Hemosiderosis visceral e insuficiencia pluriglandular. "Soc. Medic. des Hopitaux", 5 Julio 1912 an in "Presse Médic.", 10 Julio 1912, N.o 56, 588.
**Claude y Baudoin** — Sobre el mecanismo de la glucosura hipofisiaria. "C. R. Soc. de Biolog.", 30 Noviembre 1912, 568 an in "Presse Médicale", 4 Diciembre 1912, N.o 100, 1018.
**Claude H. y Baudoin A.** — Glucosuria hipofisiaria y glucosuria adrenalínica. "C. R. Soc. de Biolog.", 21 Diciembre 1912, LXXIII, 732; an in "Presse Médicale", 1912, N.o 106, 1076.
**Claude H. y Gougerot H.** — Sindromes pluriglandulares. Delimitación de los sindromes de insuficiencia y de hiperfunción pluriglandulares. "Gazette des Hopitaux", 1912, LXXXV, Nos. 57 y 60, 849-897.
**Claude H. Porak R. y Routier D.** — Acción cardiovascular de ciertos extractos de hipofisis. (2.a nota). "Compt. Rend. Soc. de Biolog.", 15 Febrero 1913, LXXIV, 360.
**Claude H. Baudoin A. y Porak R.** — La glucosuria hipofisiaria en el hombre y el animal tuberculosos. "Comp. Rend. Soc. de Biolog.", 8 Marzo 1913, 529.
**Claude H., Porak R. y Routier D.** — Acción del extracto de lóbulo posterior de hipófisis sobre la conductibilidad aurículo ventricular. "C. R. Soc .de Biol.", 3 Mayo 1913, 996.
**Claude H. y Porak R.** — De la acción cardiovascular del extracto de hipófisis en los estados de insuficiencia suprarrenal aguda. "C. R. Soc. de Biol.", 10 Mayo 1913, 1021.
**Claude H. y Porak R.** — Sobre la acción cardiovascular de algunos extractos de hipófisis. "Compt. Rend. Soc. de Biolog.", 1913, LXIV, 206.
**Claude H.** — (en disc. común. Alquier 32 casos de basedowismo frustro). "Soc. de Neurolog.", 4 Junio 1913, "La Presse Médicale", 14 Junio 1913, 491.
**Claude H. y Porak R.** — Sobre la acción hipotensora de algunos extractos hipofisiarios. "La Presse Médicale", 10 Enero 1914, N.o 3, 25.
**Claude H. Baudoin A. y Porak R.** — La prueba de los extractos hipofisiarios en los sindrones bassedowianos. "Soc Med. des Hopit.", Junio 1914, in "La Presse Médicale", 1914, N.o 48, 461.
**Claude H. y Lhermitte Y.** — El sindrome infundibular en un caso de tumor del tercer ventrículo. "La Presse Médicale", 1917, N.o 41, 417.
**Claus** — Un caso de acromegalia. "Soc. Med. de Gand", 1893.
**Claus y Van der Stricht** — Contribución al estudio anatómico y clínico de la acromegalia. "Ann. et Bull. de la Soc. de Med. de Gand", 1893, 71-72 in "Revue Neurol", 1893, 224.

**Clayton y Hoskins** — (Ver Hoskins y Clayton).
**Cleghorn Allen** — La acción de los extractos animales, cultivos bacterianos y cultivos filtrados, sobre el músculo cardíaco de los mamíferos. "Amer. Journ. of. Physiol.", 1899, II, 273.
**Clerc A.** — La opoterapia suprarrenal e hipofisiaria en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. "Progrés Medical", 24 Diciembre 1910, 692. "Bull. trim. Labor. Chaix", Abril 1911, N.o 50.
**Clerc** — (Disc.) Un caso de gigantismo eunucoide. "Soc. Med. des Hopit. de París", 14 Marzo 1913.
**Cleret M. y Launois P. E.** — (Ver Launois y Cleret).
**Climenko H. y Abrahamson J.** — (Ver Abrahamson y Climenko).
**Climenko H.** — Hipopituitarismo Infantilismo. "Am. Journ. Dis. Chil.", (Chgo.), 1916, XII, 596.
**Clunet J y Roussy G.** — (Ver Roussy y Clunet).
**Clunet J.** — Accidentes cardíacos en el curso de un cáncer tiróideo bassedowificado. (Reacción paratiróidea, hipofisiaria y suprarrenal). "Arch. des Maladies de coeur", Abril 1908, N.o 4, 232-245.
**Clunet J. y Jonnesco V.** — El pigmento del lóbulo posterior de la hipófisis. "Presse Médicale", 24 Diciembre 1910, 982. "C. R. Soc. de Biolog.", 1910, LXIX, 626.
**Cluzet y Levy** — Sobre un caso de acromegalia. "Lyon Médical", 12 Abril 1914, CXXII, N.o 15, 829-841.
**Cluzet y Levy** — Estudio clínico, radiológico, y biológico de un caso de acromegalia. "Nouvelle Iconog. de la Salpetriére", Mayo a Agosto 1914-15, Nos. 3-4.
**Cobbledich A. S.** — Tumores pituitarios. "Lancet", Lond., 1916, CXC, 1262.
**Cockayne E. A.** — Hipopituarismo en un chico con reacción de Wassermann positiva. "Brit. Journ. Dis. Child", 1917, XIV, 52, in "Endocrinology, I, N.o 4, 537.
**Codina Castelloi J.** — "Rev. de Med. y Cirujía de Valencia", Diciembre 1914.
**Coenen** — Dos casos de tumor de la hipófisis. "Soc. de Cirugía de Breslau", 13 Diciembre 1909. "Berliner Klin. Wochenschr.", 17 Enero 1910, XLVII, N.o 3, 120-124.
**Cogburn (R. H.)** — Pituitrina. "New Orleans Med. y Surg. Journ.", 1916, LXVIII, 738.
**Coggi y Bocchi** — (Ver Bocchi y Coggi).
**Cohen S.** — Recientes mejorías en el tratamiento por la quinina de la neumonia lobar y lobular. El uso auxiliar de la cocaína, extracto de parte posterior del cuerpo pituitario y productos bacterianos. "Journ. of the Americ. Med. Assoc.", 12 Julio 1913.
**Cohn** — Glanduitrina, un nuevo extracto hipofisiario. "Munchener Medizinische Woch.", 2693.
**Cohn R.** — Pituglandol en placenta previa. "Deutsche Mediz. Woch.", 1914, N.o 28.
**Coke Squance J.** — "British Medic. Journ.", 1893, II, 993.
**Coleschi** — La investigación radiológica de la silla turca en relación con las enfermedades de la hipófisis. "Il Policlinico", (sez. med.), 1.o Noviembre 1914, XXI, Nos. 9-11.
**Colistro y Platero** — (Ver Platero y Colistro).
**Collier J.** — Caso de ataxia cerebelosa con síntomas de lesión hipofisiaria. "Proceed. of the Royal Soc. of Medic. of London", 1913, VI, N.o 7. "Sect. Neurol. and Optht.", 30.
**Collier y Wilson** — Esclerodermia generalizada. "Proceed. of the Royal Soc. of Medic. of London", 1913, VI, N.o 7. "Rev. Neurolog.", 119.
**Collina** — Sobre las funciones de la hipófisis. "Rev. Sperim. di Freniatria", 1898, XXIV, 553. "Arch. Ital. de Biolog.", 1899, XXXII, 185.
**Collina** — Contribución clínica al estudio de la acromegalia, "Clínica Médica Italiana", 1899.
**Collina Mario** — Sobre la fina extructura de la glándula pituitaria al estado normal y patológico. "Riv. di Pathol. nerv. e mentale", 1903, VII, 267. "Rev. Neurolog. 1904, 21.
**Collini** — Suero citotóxico de la hipófisis. "Nuovo Raccoglitore medico", 1902, N.o 11.
**Collins** — Acromegalia. "Journ. of nervous and mental diseases", 1892, Nos. 1 y 2.
**Collis A. J. y Roxburgh R.** — (Ver Roxburgh y Collis).
**Collomb** — Tumor de la hipófisis. "Soc. Medic. de Genéve", 27 febrero 1913, in "Presse Médicale", 14 Mayo 1913, N.o 39, 393.
**Colton A. J.** — Pituitrina en la paresia intestinal. "Buffalo Med. Journ.", 1916, XXI, 618.
**Comini** — Contribución al estudio clínico y anatomopatológico de la acromegalia. "Gaz. Med. Lombarda", 1896. "Arch. per le Scienze Mediche", 1896, XX, 435, an in "Rev. Neurol.", 1896, 483.
**Commandeur y Devin** — Tratamiento de la inercia uterina por la pituitrina. "Reunion Obstetricale et Gynécologique de Lyon", 13 Mayo 1912, in "Clín. y Laboratorio", 1912, Junio 30, N.o 12, 383 (Zaragoza).
**Comte Luis** — Contribución al estudio de la hipófisis humana y de sus relaciones con el cuerpo tiroides. "Tesis de Lausanne", 1898. "Ziegler's Beitrage", 1898, XXIII, 90-110.
**Conner Lewis A.** — Tumor melánico del ojo y tumor melánico del hígado, con síntomas de acromegalia. 'Med. Record", 1908, 921, in "Revue Neurolog." 1909, 69.
**Conti A. y Curti O.** — Contribución al estudio de los efectos fisiológicos de los extractos tiróideos e hipofisiarios sobre la circulación. "Bollet. di Scienze Med. di Bologna", 1906, XI, fsc. II. in "Arch. Ital. de Biolog.", 1907 .
**Cooper R. Higham** — Acromegalia en estado avanzado. "Proced of the Royal Society of Medec.", 1909, II, N.o 5 in "Revue Neurolog.", 1910, 221.
**Coppez y Van Lint** — Dos casos de tumores de la región de la hipófisis. "Annales et Bull. de la Soc. Royale des Sciences Médicales et Naturelles de Bruxelles", ses. 8 Enero 1912, LXX, N.o 1, 12-30.
**Cope V. Z.** — La fosa pituitaria y su acceso quirúrgico. "Lancet", 1916, CXC, 601.
**Mc Cord C. P.** — Existencia de epinefrina y pituitrina en las glándulas pituitaria y suprarrenal fetales. "Journ. Biol. Chem.", 1915, XXIII, 435.
**Cordier y Devic** — Sindrome adiposo-genital. "Lyon Médical", 1914, XXIII, N.o 27, 28-39.
**Cornell W. B.** — Glándula pituitaria e idiocía. "Med. Ass'n Greater", New York, Oct. 15, 1917 in "Endocrinology", I, N.º 4, 537.
**Corning** — Sobre algunas etapas de desarrollo en la cabeza de los anuros. "Morphologisches Jahrbuch", 1899, XXVII, 173.
**Corper H. J.** — Efecto de Tethelin en la tuberculosis experimental "Journ. infec. Dis.", 1917, XXI, 469, in "Physiol. Abstracts", Noviembre-Diciembre, 1917, II, Nos. 8-9, 517.
**Corvini G.** — Contribución al estudio semiológico de la acromegalia. "Il Morgagni", 1902, N.o 3.
**Cosmettatos G. F. y Livierato S.** — (Ver Livierato y Cosmettatos).
**Costa J. R.** — Un caso de acromegalia. "Rev. de la Soc. Medic. Arg.", 1894, III, 384.
**Coulon de** — Sobre tiróides e hipófisis de los cretinos. "Virchow's Archiv" 1897, CXLVIII, 53.
**Courtellemont** — (Disc. Laignel Lavastine, Sainton, Meige, Dide). De los tumores del cuerpo pituitario "Presse Médical", 9 Agosto 1911, N.º 63, 652. "Revue Neurolog.", 30 Agosto 1911, 261-270.
**Courtright, Nice y Rock.** — (Ver Nice, Courtright y Rock).
**Coutela Ch. y Cantonet** — (Ver Cantonet y Coutela).
**Cova E.** — Sobre el uso del extracto hipofisiario en la cesarea. "XVI Congresso della Soc.

Ital. di Obst. e Ginec.", Nápoles, 6, 7, 8, 9 Noviembre 1912. "Arch. Ital. di Ginec.", 1912, 378.
**Cow D.** — Experiencia sobre arterias supervivientes. "Journ. of Physiolog.", 1911, XLII, 125.
**Cow D.** — Diuresis. "Journ. of. Physiol.", 1914-15, XLIX, 441.
**Craciuneano** — Un caso de acromegalia. "Bull. de la Soc. des Sciences Med. de Bucarest", 1909-10; in "Revue Neurolog.", 1912, II, 106.
**Craig C. B.** — Un caso de probable tumor pituitario. "Lancet Clin.", 1916, CXV, 111. Cit. "Endocrinology", 1917, I, N.º 3, 380).
**Cramer W.** — Nota sobre la acción de los extractos de hipófisis sobre el ojo de rana enucleado. "Quartely Journ. of Exper. Phys.", 1908, I, 189.
**Crawford** — (Ver Bishop, Crawford y Bidwell).
(Ver Wattanabe y Crawford).
**Crawford A. C. y Ostenberg Z.** — El compuesto presor de la glándula pituitaria. "Proc. of Soc. of Exper. Biolog.", 1914, CXVI, 461-485.
**Creutzfeld y Reinhardt** — (Ver Reinhardt y Creutzfeld).
**Creutzfeld H. G.** — Tres casos de tumor hipofisiario sin acromegalia. "Jahr. d. Hamb. Staatskrankenanst", 1909, XIII, 351-401.
**Creutzfeldt H. G.** — Contribución a la anatomía normal y patológica de la hipófisis humana. "Jahr. d. Hamb. Staatskranken.", 1909, XIII, 273-294.
**Creutzfeldt H. G. y Koch R.** — Sobre modificaciones de la hipófisis cerebral en la difteria. "Virchow's Archiv", 1913, CCXIII, 123.
**Croci C.** — Empleo de los extractos hipofisiarios en Obstetricia. "Ginecol.", IX, N.º 17, in "Zentralbl. f. Gynak", 1913, N.º 19, 756.
**Crookshank** — Observaciones sobre el valor de la Pituitrina en algunos casos de asma. "Lancet", 1914, I, 747.
**Cross** — Hipopituitarismo. "New York med. Journ.", 15 Octubre 1910, 771.
**Crowe S. J., Cushing H. y Homans J.** — Efectos del transplante de la hipófisis después de la hipofisectomía total en el perro. "Quartely Journ. of Exp. Physiol.", 1909, II, 384-400.
**Crowe, Cushing y Homans** — (Ver Cushing, Crowe y Homans).
**Crowe, Cushing y Homans** — Hipofisectomía experimental. "Johns Hopkins Hop. Bull", Mayo 1910, XXI, 127-169.
**Crzellitzer** — Tumor de la región hipofisiaria con alteraciones visuales no ordinarias. "Berl. Klin. Woch.", 1909, N.o 20. "Munch. Med. Woch.", 1909.
**Csepai K.** — Contribución al diagnóstico y a la Patología del sistema poliglandular. "Deutsch. Archiv für Klin. Med.", 1913, III, fsc. 3-4, 271.
**Csépai K.** — Enfermedades del cuerpo pituitario y contribución al diagnóstico funcional de las enfermedades pluriglandulares. "Deutsch. Archiv fur Klin. Med.", 1914, fsc. 5-6.
**Csepai K.** — Sobre enfermedades de la hipófisis. "Deutsch. Archiv. für Klin. Med.", CXVI, in "Pathologica", 1915, VII, N.º 148, 284.
**Cunningham Thomson** — "Journ. of Anat. and Physiolog.", 1879 y 1889-90.
**Cunningham** — "Trans. of the roy. Irish Acad.", 1891, XXIX, 553.
**Cunningham** — Un caso de acromegalia en un perro. "Journ. of comparative Medic. and Veterinary", Julio 1897, ref. in "Neurol. Zentr", 1899.
**Cunningham J., Windle C. A., Hasting, Gilford, Gibson G. A., Dixon A. F. Thompson P., Mann G., Gladstone R., Anderson, Patten, Symington**, — Enanos y gigantes. "British Medic. Journ.", 1904.
**Curschmann H.** — Sobre variaciones óseas regresivas en la acromegalia. "Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen", IX.
**Curti O. y Conti A.** — (Ver Conti y Curti).
**Cushing H.** — (Ver Crowe, Cushing y Homans).
(Ver Weed L. H., Cushing H., y Jacobson C.)
(Ver Halstead, Mixter y Harvey Cushing).
(Ver Weed y Cushing).
**Cushing H.** — Infantilismo sexual con atrofía óptica, en casos de tumor afectando la hypophysis cerebri. "Journ. Nerv. and Ment. Dis.", 1906, XXXIII, 704-716.
**Cushing H., Lewis L. R.** — ¿Es esencial la glándula pituitaria para mantener la vida? "The Johns Hopkins Hospital Bullet.", Abril 1909, XX, N.o 217.
**Cushing H.** — Efectos del ingerto hipofisiario después de la hipofisectomía en el perro. "Quart. Journ. of Exp. Physiolog.", 1909, II, N.o 4, 389.
**Cushing H.** — La hypophysis cerebri. "The Journ. of the Amer. Med. Assoc.", 24 Julio 1909, LIII, 249-255.
**Cushing** — Hipofisectomía parcial por acromegalia. "Annals of Surgery", Diciembre 1909, 1003. Presentado al "XVI Congreso de Medic. de Budapest", Septiembre 1909.
**Cushing H.** — Recientes observaciones sobre los tumores del cerebro y su tratamiento quirúrgico. "The Lancet", 8 Enero 1910.
**Cushing H.** — Las funciones del cuerpo pituitario. "The Amer. Journ. of the Med. Sciences", Abril 1910, N.o 457, 473-484.
**Cushing H. y Goetsch E.** — Respecto de la secreción del lóbulo infundibular del cuerpo pituitario y su presencia en el líquido cefaloraquídeo. "Amer. Journ. of Physiol.", 1.º Noviembre 1910, XXVII, N.o 1, 60.
**Cushing H.** — Observaciones sobre estados de dispituitarismo clínico y experimental. "Journ. nerv. ment. Diseas.", 1911, XXXVIII, 682-684.
**Cushing H., Goetsch E. y Jacobson C.** — Tolerancia para los hidratos de carbono y lóbulo posterior de la hipófisis cerebri. (Exper. y Clínic.). "The Johns Hopkins Hosp. Bull.", Junio 1911, XXII, 243.
**Cushing H.** — El cuerpo pituitario y sus desórdenes. "Philadel. y London". J. B. Lippincott Co., 1912.
**Cushing H. Weed L. H. y Jacobson C.** — Ulteriores estudios sobre el rol de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono. El control autónomo de la glándula pituitaria. "John Hopkins Hosp. Bull.", Febrero 1913, 40-52. "Proceed. of the Amer. Physiolog. Society", "Amer. Journ. of Physiol.", 1 Febrero 1913, XXXI, N.o 15, 13.
**Cushing H.** — Sobre diabetes insípida y la poliuria de origen hipofisiario. "Boston Med. and Surg. Journ.", 19 Junio 1913, CLXVIII, 901-910. "Medical Commun. of the Massachusets Medic. Society", 1913, XXIV.
**Cushing H.** — Alteraciones psíquicas asociadas con desórdenes de las glándulas endocrinas. "Amer. Journ. of insanity", 1913, LXIX, N.o 5.
**Cushing H.** — Respecto de la diferenciación sintomática de las alteraciones de los dos lóbulos del cuerpo pituitario: con notas sobre un sindrome acreditado a hiperplasia del anterior y extásis secretoria o insuficiencia del lóbulo posterior. "The Amer. Journ. of the Medical Sciences", Marzo 1913, CXLV, 314-328.
**Cushing y Goetsch** — La parte anterior y su relación con las glándulas reproductivas. "Proc. Soc. Exp. Biolog.", 1913, II, 26.
**Cushing H.** — Respecto de la diabetes insípida y las poliurias de origen hipofisiario. "Med. Commun. of the Massach. Med. Soc.", 1913, XXIV.
**Cushing H. y Walker Clifford B.** — Alteraciones del campo visual en casos de tumor ce-

rebral (fourth paper). Lesiones quiasmáticas con especial referencia a la hemianopsia. "Brain", Marzo 1915, XXXVII, 341.
**Cushing H. y Goetsch E.** — Invernación y cuerpo pituitario. "The Journ. of Experim. Medic.", 1.º Julio 1915, XXII, 24-47.
**Cyon E. von** — Las funciones de la hipófisis. 1.a comunicación. "Arch. f. die ges. Physiol.", 1898, LXXI, 431.
**Cyon E. von** — Las funciones de la hipófisis. 2a. comunicación. "Arch. f. die ges. Physiol.", 1898, LXXII, 635, 3.ª comunicación, 1898, LXXIII, 483.
**Cyon E. von** — Tratamiento de la acromegalia por la hipofisina y la organoterapia racional. "Académie de Medec.", 22 Noviembre 1898.
**Cyon E. von** — Las glándulas tiróides, la hipófisis y el corazón. "Arch. de Physiologie", 1898.
**Cyon E. von** — Los venenos fisiológicos del corazón. Pflugers Archiv
1a. parte, 1898, LXXIII, 42. — 2a. parte, 1898, LXXIII, 369.
3a. parte, 1898, LXXIV, 97 — 4a. parte, 1899, LXXVII, 215.
Las funciones fisiológicas de la hipófisis, Pflugers Archiv, 1900, LXXXI, 267.
**Cyon E. von** — Las funciones de la hipófisis cerebral, XIII, "Congrés International de Medec., Paris", 1900, 8 Agosto, 104.
**Cyon E. von** — Algunas palabras sobre las investigaciones de Masay sobre el rol fisiológico de la hipófisis. "Pflugers Archiv", 1904, CI.
**Cyon E. von** — Los nervios del corazón. Paris, 1905. Berlín, Springer, ed. 1907.
**Cyon E. von** — Las funciones de la hipófisis y de la glándula pineal. "Academie des Sciences', 22 Abril 1907.
**Cyon E. von** — Algunas palabras acerca de la "Contribución a la fisiología de la hipófisis" de Ch. Livon. "Journ. de Physiol. et de Pathol. Gen.", 1909, XI, 259.
**Cyon E. von** — Las glándulas vasculares como órganos de protección del sistema nervioso central. Berlín, 1910; Springer, edit.

**D'Abundo** — Dos casos de acromegalia. "Manicomio Moderno", 1896, N.o 23, in "Revue Neurolog.", 1897, 226.
**Da Costa C.** — Sobre la existencia de filamentos ergastoplásmicos en las células del lóbulo anterior de la hipófisis del cobayo. "Bull. de la Soc. Portugaise des Sciences Naturelles", 1909, III. "Cit. en Trabaj. del Labor. de invest. Biol.", Madrid, 1912, X, 151.
**Dalberny J. M.** — Ensayos de opoterapia clínica. "Tesis Buenos Aires", 1912.
**Dale** — La acción de los extractos del cuerpo pituitario. "Journ. of Physiol", XXIV, N.o 3. "Biochem. Journ.", 1909, IV, 427.
**Dale H. H. y Laidlaw P P.**— Un método de valoración de los extractos pituitarios (Infundibulares).. "Journ. of Pharmac. and Exper. Therap.", 1912-13, IV, 75.
**Dalla Vedova** — Sobre la hipófisis. "Bollet. della Acad. di Med."; (1a. nota), 1903, XXIX, 150-160; (2a. nota), 31 Enero 1904, XXX, 137.
**Dallemagne** — Tres casos de acromegalia con autopsia. "Arch. Gen. de Med. et d'Anat. Path.", 1895, VII, 5.
**Dalles** — Un caso de acromegalia. "Med. News", 1892.
**Dalton Normand** — "The Lancet", 1897, II, 1190.
**Dana C.** — Sobre acromegalia y gigantismo con hipertrofía facial unilateral. Caso con autopsia. "Journ. of Nerv. and Ment. Diseases", Nov. 1893, XVIII, 725-738; in "Revue Neurol.", 1893, 114.
**Dana C.** — Somnolencia en relación con las glándulas endócrinas. "Medical Record", 1.o Enero 1916, XXXIX.
**Dandy y Goetsch E.** — La irrigación sanguínea del cuerpo pituitario. "Amer. Journ. of Anatomy", Enero 1910, XI, N.o 2, 137.
**Daniel N.** — Los espaciòs de Edinger de la hipófisis. "Tesis de Bucarest", 1913.
**Daulos, Apert y Lévy Frankel** — Cifosis heredofamiliar de comienzo precoz. Anomalías múltiples (mamelones supernumerarios, incisivos de tercera dentición, acromegalo gigantismo) en varios miembros de la familia. "Bull. de la Soc. Médic. des Hopt.", 26 Marzo 1909, 653.
**Daunic y Mossé** — (Ver Mossé y Daunic).
**Dansan y Bourguet** — (Ver Bourguet y Dansan).
**Dastre** — in "Marinesco" — "C. Rend. Soc. de Biolog.", 1892, 509.
**Davis, Neville y Ovvens R.** — Pituitrina; su valor en el tratamiento postoperatorio. "New Orleans Medic. and Surg. Journ.", 713.
**Day** — Un caso de acromegalia. "Bost. Med. Journ.", 1893.
**Davis T. K.** — Un caso de tumor hipofisario. "Lancet Clinic.", CXV, 567, cit. "Endocrinology", 1917, I, N.o 3, 380.
**Debierre** — Un caso de acromegalia con síntomas tabéticos y hemianopsia. "Rev. Génér. d'Ophtalmologie", París 1891, 12.
**Deboye** — De la diabetes hipofisaria. "Journ. des Praticiens", 12 Diciembre 1908, N.º 50.
**Degener L. M.** — El efecto de la extirpación de la tiróides sobre la hipófisis en el conejo. "Quart. Journ. of Exper. Physiol.", 1913, VI, 110-118.
**Degollada y Castans R.** — Algo sobre extractos hipofisiarios. "Rev. de Ciencias Médic. de Barcelona", Marzo 1913. "Semana Médica", 5 Junio 1913, 1342.
**Deguy y Labadie Lagrave** — (Ver Labadie Lagrave y Deguy).
**Dejerine J. y Gaukler E.** — Las astenias periódicas. Crisis de fatiga. "La Presse Médicale", 17 Junio 1914, N.o 48, 457.
**Delalande** — Rol de las glándulas vasculares sanguíneas en la patogenia de la diabetes. "Tesis de Bordeaux", 1912-13.
**Delamare y Thoinot** — (Ver Thoinot y Delamare).
**Delamare** — Coloración de la hipófisis por el triácido de Ehrlich. "Soc. de Biolog.", 1904, LVI.
**Delille A. y Renon L.** — (Ver Renon y Delille).
**Delille A. y Vincent Cl.** — Miastenia bulbo-espinal tratada por la opoterapia (hipófisis y ovario). Mejoría considerable, rápida y progresiva. "Soc. de Neurolog.", 7 Febrero 1907, 170.
**Delille A.** — La hipófisis y la medicación hipofisiaria. "Tesis de París". 1909.
**Del Lago y Zani** — (Ver Zani y Del Lago).
**Delmas y Vigouroux** — (Ver Vigouroux y Delmas).
**Delmas P.** — Una serie de datos de la medicación hipofisiaria, ref. in "Argentina Médica", 1914, N.o 4, 55.
**Delconte** — Ingertos de tejido embrionario en el cerebro. "Ziegler's Beitrage", 1907, LXII.
**Delprat M. y Robertson Brailsford** — (Ver Robertson y Delprat).
**Delpy M.** — De las relaciones de la sífilis con algunas glándulas de secreción interna, (cuerpo tiróide, pancreas, hipófisis, testículo). "Tesis de París", 1910-1911.
**Denis W.** — Nota referente a la presencia de iodo en la hipófisis humana. "Journ. Biolog. Chemistry", 1911, IX, 363-364.
**Denner** — (Disc.) Acromegalia y status thymicolinfático. "Soc. Imperio Real de Médic.

de Viena", 17 Febrero 1911. "Wiener Klinische Wochenschrift", 23 Febrero 1911. XXIV, N.º 8.

**Denti** — Breve comunicación de un caso de acromegalia con hemianopsia temporal bilateral. "Atti di Assoc. Med. Lombarda". Milano, 1891-1892.

**Denti F.** — La acromegalia y sus relaciones con el órgano visual. "Annali d'Oftalmolog." 1896, XXV; in "Revue Neurolog.", 1897, 226. "Resoconto clinico del Comparto oftalmici dell'Ospedale Maggiore di Milano", 1897.

**Derby** — Afecciones del nervio óptico en el mixedema; sus relaciones con la glándula tiroides y la hipófisis. "The Journ. of the Americ. Medic. Assoc.", (Chicago), 21 Septiembre 1912, LIX, N.o 12.

**Dercum** — Dos casos de acromegalia con observaciones sobre la patología de esa afección. "Americ. Journ. of Medic. Sciences", 1893, N.o 251, 268; in "Revue Neurolog.", 1893, 164.

**Dercum F. X.** — Un caso de adiposis dolorosa con artropatías. "The Journ. of Nerv. and Mental Diseases", 1912, 338.

**Dercum F. X.** — Tabes asociado a perturbaciones tróficas simulando la acromegalia. "The Journ. Nerv. and Mental Diseases", 1908, XXXV, 507-511; in "Revue Neurolog.", 1909, 754.

**Dercum y Mc Carthy** — Autopsia de un caso de adiposis dolorosa. "Americ. Journ. of Med. Sc.", 1902, 994-1006.

**Dercum F. X.** — Autopsia de un caso de adiposis dolorosa, con examen microscópico. "The Journ. of Nerv. and Mental Diseases", Agosto 1900.

**Desbouis G. y Achard Ch.** — (Ver Achard y Desbouis).

**Descarpentries** — Un caso de acromegalia. "Echo Medic. du Nord", 12 Enero 1908, N.o 2, 14, in "R. Neurolog.", 1908, 743.

**Deutsch** — Pituitrina como ocitócico. "Wiener Mediz. Woch.", 1913, N.o 22.

**Deutsch** — Tratamiento de las hemorragias de la adolescencia, por el Pituglandol. "Zentralbl. f. Gynak,", 1914, N.º 15.

**Devilles** — Sobre la hipofisectomía. "III Congreso Internacional de Laringorinología", 30 Agosto, 2 Septiembre 1911.

**Devin F.** — Investigaciones clínicas sobre el empleo del extracto hipofisiario durante el embarazo y durante el trabajo. "Tesis de Lyon", 1912.

**Devin y Commandeur** — (Ver Commandeur y Devin).

**Dialti G.** — Indicaciones y contraindicaciones de la hipofisectomía; elección del método curativo. "La Clinica Chirurgica", 30 Agosto 1910, XVIII, N.o 8.

**Dialti G.** — Patología y cirujía de la hipófisis. "S. Bernardino, edt.", Siena, 1910.

**Dialti G.** — Alteraciones de los órganos a consecuencia de inyecciones de extracto hipofisiario. "R. Accad. dei Fisiocritici di Siena", 30 Enero 1910. "Il Policlínico" (sez. prat.), 1910, anno XVII, fsc. 10, 302.

**Dialti G.** — Sobre las correlaciones funcionales entre hipófisis y glándulas genitales. "Atti R. Acc. Fisiocritici di Siena", 1910.

**Díaz Carmena, Parache, Becerro de Bengoa, Chacón, Sanz de Grado, Franco, Recasens, Mañueco** — (Ver Parache, etc.).

**Dide M.** (de Auxerre) — Las glándulas vasculares sanguíneas en los alienados. "Congreso de Dijón", Agosto 1908; en "Revue Neurol.", 1908, 858.

**Diemerbroeck** — Anatome corporis humani. "Lugduni", 1186, II, VI, 377.

**Dietrich** — Un caso de acromegalia. "Reunión libre de los cirujanos de Berlín", 11 Mayo 1908.

**Dietrich A.** — Modificaciones óseas y articulares en la acromegalia. "Verhandlungen der deutschen Pathologischen Gesellschaft", 1909, XIII, 78.

**Dieulafoy G.** — Lipomas y lipomas dolorosos. "Cliniques Hotel Dieu", IV, 18.ª lección.

**Di Gradi A.** — Patología de la hipófisis. Pavia, "Mattei, Speroni y Cia.", edit.

**Dinke** — Acromegalia. "Med. Record", 1896.

**Dixon** —(Ver Cunningham, Dixon, etc.)
(Ver Humphrey y Dixon).

**Dixon W. E. y Halliburton W. D.** — Fluido cerebro espinal. IV Circulación. "Journ. Physiolog.", 1916, L. 198-216; in "Physiol. Abstracts", Mayo 1916, I. N.º 2, 49.

**Doeblin** — Seudo-acromegalia y acromegalia. "Tesis Konigsberg", 1895.

**Dohrn A.** — Estudios sobre la embriología de los vertebrados. II Origen e importancia de la hipófisis en los Telósteos. "Mit. a. d. Zool. Stat. Neapel", 1882; III, 177.

**Dohrn A.** — Origen e importancia de la hipófisis, en "Petromizon planeri", "Mitt. a. d. Zool. Stat. Neapel", 1882, 252; 1883, IV.

**Domenici Olinto** — Un caso de acromegalia sin alteración de la hipófisis. "Rev. Médica", Milán, Febrero 1911, XIX, N.o 2, 17-22.

**Dostoyewsky** — Sobre la extructura del lóbulo anterior de la hipófisis. "Militar Journ. Petersbourg", Octubre 1884. "Arch. f. mikrosk. Anatomie", 1886, XXVI, II, 592.

**Dourdoufi** — (Moscou). Contribución al estudio de los nervios tróficos. Algunas observaciones sobre la naturaleza de la acromegalia. "Gazette de Botkine", 1894, N.o 21; in "Revue Neurolog.", 1894, 555.

**Doyne R. W.** — Acromegalia. Tumor hipofisiario. Pérdida de la visión de los colores, habiendo precedido la pérdida del campo visual para el blanco. "Proceed. of the Royal Soc. of Med. of London", 1913, VI, N.o 7. Sect. "Neurol. and Opht.", 28.

**Dreschfeld** — Un caso de acromegalia. "British Medic. Journ.", 6 Enero 1894, 4 y 1893,, II.

**Dreyfus** — Sobre las enfermedades de la hipófisis. "Soc. de Medic. de Francfort sobre el Main", 20 Marzo 1911. "Munchener Mediz. Woch.", 13 Junio 1911, N.o 24.

**Drummond David** — Un caso típico de acromegalia en un minero. "Lancet", 3 Abril 1909, I, 984.

**Druskin S.** — Extracto pituitario en Obstetricia. "Amer. Journ. of Obstetrics", Octubre 1914, 580.

**Du Cazal** — Un enfermo de acromegalia. "Le Progrès Médical", 1891, II, 293.

**Duchesneau** — Contribución al estudio anatómico y clínico de la acromegalia y en particular de una forma amiotrófica. "Tesis de Lyon", 1891.

**Ducuing F. y Ducuing L.** — Técnica de la eradicación de los fibromas nasofaríngeos. "Presse Médicale", 29 Octubre 1912, N.º 88, 885.

**Duhot y Hallez** — Bocio exoftálmico y glucosuria; ensayos negativos de opoterapia hipofisiaria. "L'Echo Medic. du Nord", 22 Marzo 1914, XVIII, N.º 12, 128.

**Dufranc P. E., Launois y Roy P.** — Las relaciones de la acromegalia con el gigantismo explicadas por la autopsia del gigante Constantino. "Bull. de la Soc. de Medec. des Hopitaux de Paris", 8 Mayo 1903.

**Dumont J.** — (Ver Carnot P. y Dumont J.)
(Ver Carnot, Rathery y Dumont.)

**Dunan** — Del rol de la hipófisis en la nutrición. "Presse Médicale", 10 Abril 1911.

**Dunan F.** — Relación de la hipófisis con las otras glándulas de secreción interna. "Gazzette des Hopitaux", 24 Julio 1913, LXXXVI, 1351.

**Dunan** — Del rol de la hipófisis en la nutrición. "Tesis de París", 1914.

**Dunkhase H.** — Acción del Pituglandol durante el parto. "Tesis Jena", Marzo 1914.

**Dunlop y Williams** — (Ver Williams y Dunlop).

**Duperié** — El espiroketa en la hipófisis de un sifilítico hereditario. "Soc. d'Ostetr. de Ginecol. et de Pediatrie de Bordeaux", 23 Abril 1909 — an in "Presse Médicale", 496; "Soc. de Medec. et de Chir. de Bordeaux", 28 Mayo 1909, an in "Presse Médic.", 600.
**Dupuy-Dutemps y Lejonne** — Reacción hemiópica de Wernicke en un caso de acromegalia. "Rev. Neurolog.", 1907, 757.
**Dupuy R.** — Contribución al estudio de los niños retardados. "Acad. des Scienc.", 15 Abril 1912; an in "Presse Médicale", 24 Abril 1912, No. 33, 343.
**Dupuy R.** — Contribución al tratamiento de los niños "retardados", por los extractos endocrínicos asociados. "Acad. des Sciences", 9 Diciembre 1912; in "Presse Médicale", 1912, No. 105, 1069.
**Dupuy R.** — Los niños retardados y la ley del 15 Abril 1909. "Presse Médicale", 1913, No. 30, 421.
**Durante F.** — Procedimiento de hipofisectomía por una vía nueva. "Accad. Medic. di Roma", 19 Abril 1910 — "La Clínica Chirúrgica", 30 Junio 1910, XVIII; "Il Policlinico" (sezione pratica), 1910, XVII, fsc. 20, 620.
**D'Urso Angelo** — Sobre el significado morfológico del canal basilar mediano. "Anat. Anz.", 1910, XXXV.
**Dursy** — Contribución al desarrollo de la hipófisis. "Med. Centralb.", 1868, No. 8.
**Dursi** — Embriología de la cabeza. "Tubingen", 1869.
**Dyzen** — Un caso de acromegalia. "Quart. Med. Journ. Sheffield", 1893, II.

**Eason J.** — (Leith). Distrofía adiposo-genital de Froelich, con nota sobre un caso mejorado por la administración de extracto pituitario por la boca. "Review of Neurology and Psichiatry", Agosto 1910, VIII, No. 8, 474-482.
**Ebeler** — Sobre el empleo de la pituitrina en la atonía uterina y retención de orina en las puérperas. "Mediz. Klinik", 1911, N.º 29.
**Ebstein E.** — Sobre eunucoidismo en la diabetes insípida. "Mitteilungen aus der Grenzgebieten der Mediz. und Chirurgie", 1913, XXV, 441. — "Muncher Med. Woch.", 1913, 200.
**Economo** — Sobre el desarrollo de la hipófisis en las aves, "Sitzunsgberichte der K. Akademie zu Wien", 1899, 108.
**Edgar** (F. Clifton) — Pituitrina en la inercia uterina. "Americ. Jour. of Obst. and dis. of Wom. and Chil.", Junio 1913; in "Zentr. f. Gynak.", 1913, N.º 47, 1737.
**Edin Ch. B. y Wray G. G.** — (Ver Wray y Edin).
**Edinger L.** — Investigaciones sobre la anatomía comparada del cerebro. 2 El cerebro medio, 1.ª parte. "Frankfurt am", 1892.
**Edinger L.** — Consideraciones sobre los progresos de la anatomía del sistema nervioso en el año 1901 u 1902. Von L. Edinger und A. Wallenberg. "Schmidt's Jahrbuch". 279, año 3, 1903.
**Edinger** — Sobre la hipófisis. "Soc. de Medic. de Frankfurt sobre Main", 6 III, 1911; anal. in "Munch Mediz. Wochenschr.", 9 Mayo 1911, N.º 19, 1041-1048.
**Edinger** — Las vías de excreción de la hipófisis. "Archiv fur microskopische Anatomie", 1911, LXXVIII, 496.
**Edmunds** — La inhibición del páncreas por el extracto pituitario. "Journ. of Pharmacol. and Exp. Therapeut., Proceed. of Society", 1909, I, 571.
**Edsall y Miller** — Patología química de la acromegalia. "Med. Bull Univ. Pennsylvania".
**Ehrenfried A.** — Resumen de experiencia personal en la apendicitis. "Amer. Journ. Surg.", 1916, XXX, 289.
**Ehrlich H. y Clairmont P.** — (Ver Clairmont y Ehrlich).
**Einis W.** — Sobre la acción de la Pituitrina y B imidazoletilamina sobre la acción cardiaca. Investigaciones sobre el corazón aislado de rana y de mamífero. "Biochemische Zeitsch.", 1913, LII, 96.
**Eiselsberg** — "Verhandl. der deutsch. Gesselsch. f. Chirurg.", 1893, I, 82.
**Eiselsberg**—Verhandl. der deutsch. Gessensch. f. Chirurg.", 1904, XXXIII, in Cushing, etc.).
**Eiselsberg v. y Frankl Hochwart L.** — Sobre el tratamiento operatorio de los tumores de la región hipofisiaria. "Neurol. Centr.", 1907, Nº 21, 994. "Revue Neurolog.", 1908, 917.
**Eiselsberg y Frankl Hochwart** — Síntomas de los tumores de la hipófisis. "Wien. Klin. Woch.", 21 Septiembre 1907, Nº 39, 1845.
**Eiselsberg Av.** — Sobre tratamiento operatorio de los tumores hipofisiarios. "Wiener Klin. Wochenschr.", 1907.
**Eiselsberg** — Sobre la cirujía de la hipófisis. "XXXVII Congreso de la Socied. Alemana de Cirujía", 21-24 Abril 1908. "Central. fur Chirurgie", 1908, N.º 35, 77. "Arch. f. Chir.", 9.
**Eiselsberg y Frawl Hochwart** — Operación de la hipófisis en la Degeneratio adiposo-genitails. "Wien. Klin. Woch", 1908, N.º 31, 581, in "Revue Nerol.", 1909, 552.
**Eiselsberg v. y Frankl Hochwart** — Dos operaciones por tumor hipofisiario. "Soc. Imperio Real de los Méd. de Viena", 19 Febrero 1909, 390.
**Eiselsberg** — Dos operaciones por tumor hipofisiario. "Wiener Klinischen Wochenschr.", 1909, XXII, N.º 8, 287.
**Eiselsberg** — Discusión comunic. Exner. "Deutsch Med. Woch.", 1909.
**Eiselsberg v.** — Cirujía de la hipófisis. "The Amer. Surg. Assoc.", 1910, XXVIII, 55-72. "Annals of Sugery", 1910, LII, 1-14; ver en "Wien. Med. Woch.", 1910, 1814 (Ranzi, Hochenegg). "Soc. Imp. Real de los médicos de Viena", 9 Diciembre 1910.
**Eiselsberg von** — Acromegalia por tumor hipofisiario; operación. (Discusión). "Soc. Imp. Real de los Méd. de Viena", 30 Junio 1911. "Wiener Klin.. Wochenschr.", 6 Julio 1911. No. 27.
**Eiselsberg A. v.** — Contribución a la operación de los tumores hipofisiarios. "Arch. f. Klin. Chir.", 1912, C, fsc. 1.
**Eilselsberg v.** — Mis resultados operatorios en los tumores cerebrales. "Wiener Klinische Wochenschr.", 4 Enero 1912, XXV, No. 1, 17 a 21.
**Eiselsberg A.** — Tumor hipofisiario operado. "Wien. Med. Woch.", 1912.
**Eiselsberg v.** — Cirujía del cerebro. "42 Congreso Alemán de Cirujía", 26-29 Marzo 1913, an in "Presse Médicale", 15 Mayo 1913. No. 40, 400. "Arch. f. Klinische Chirurgie", 1913, CI, fsc. 1, 8 a 90; in "Journ. de Chir.", Marzo 1913, 328.
**Eiselt** — Contribución al estudio de las perturbaciones funcionales de la hipófisis: sobre un caso de tumor de la hipófisis. "Casopis lekaruy Ceskych" (en tcheco), Praga, 11-18 Octubre 1913, LII, Nos. 41-42.
**Eisenbach** — Experiencias obstétricas con Pituglandol. "Munch. Med. Woch.", 1912, 2443.
**Eisenlohz** — Sobre casuística de los tumores de la hipófisis. "Wirchow's Archiv", 1876, LXVIII.
**Elfer Aladar** — Sobre la acción de los extractos de la parte infundibular de la glándula pituitaria en circunstancias patológicas. "Deutsches Archiv f. Klin. Medizin", 1913, 110, 259.
**Elfer y Geber H.** — Recambio nitrogenado y mineral en la exterodermia difusa. "Deutsch. Arch. f. Klin. Med.", 1914, 260.
**Elsberg C. A.** — Quiste pituitario mejorado por inyecciones de extracto de lóbulo posterior. "Annals of Surgery", 1915, LXIII, 101.

**Elsberg** — Tumor de la hipófisis. "Soc. de Ciruj. de New York", 26 Noviembre 1913. "Annals of Surgery", Marzo 1913, LIX, N.º 3.
**Ellis A. W. M.** — La orina en un caso de acromegalia. "The Journ. of the Americ. Medical Assoc.", 1911, LVI, No. 25, 1870.
**Emery C.** — Morfología de las malformaciones ciclópicas. "Anat. Anzeiger", 1893, 2.
**Enderlen** — Sobre la operación de los tumores hipofisiarios. "1er. Congreso de la Asoc. de Ciruj. bávaros" (Munich), 1º Julio 1911. "Beitrage zur Klinischen Chirurgie", LXXVI, fsc. 3, 787-891.
**Engel J.** — Hypophysis cerebri et infundíbulo. "Vienna 1839".
**Engeland R. y Kutscher Fr.** — Las substancias fisiológicamente activas de la hipófisis. "Zeitschrift fur Biologie", 1912, LVII, 527-533 in "Journ. de Physiol. et de Patholog. generale", 1912, N.º 5.
**Engerrand** — Los gigantes según P. E. Launois y P. Roy. "Soc. d'Antropologie de Bruxelles", Octubre 1905.
**Enriquez A. R.** — La hipofisina y sus aplicaciones durante el parto. "Soc. de Obst. y Ginecolog.", 1.º Mayo 1912. "Revista de la Soc. Medic. Arg." 1912, N. 113, 217.
**Enriquez A. R.** — 1. La hipofisina en Obstetricia. "Semana Médica" N.º 32, 261. — 2. La hipofisina. Contestación a la réplica del Dr. Houssay, N.º 35, 413. — 3. La hipofisina en Obstetricia. "Semaan Médica", N.º 37, 503, 1912.
**Eppinger, Falta y Rudinger**—Sobre la acción recíproca de las glándulas de secreción interna "Zeitschr. fur Klin. Med.", 1908, LXVI, fs. 1, 2. Id. 1909, LXVII, 380, 398.
**Eppinger, Falta y Rudinger** — Sobre el antagonismo de los nervios simpáticos y autónomos en la secreción interna. "Wien. Klin. Wochenschr.", 1908, XXI, 752, 753.
**Erb W.** — Sobre acromegalia "Deut. Archiv. f. Klin. Med.", 1888 XLII, fsc. 4, 296.
**Erdheim J.** — Contribución a la histología normal y patológica de la glándula tiróidea, paratiróidea e hipófisis. "Ziegiers Beitrage", 1903, XXXIII, 158.
**Erdheim J.** — Sobre tumor de origen hipofisiario y colesteatoma cerebral "Sitzungsberichte d. Kais. Akad. d. Wissenschaft. Wien" 1904, CXIII, fsc. 3.
**Erdheim** — Sobre un tumor hipofisiario de localización insólita. "Ziegler's Beitrage", 1909, XLVI, 233.
**Erdheim y Strumme** — Variaciones de la hipófisis en el embarazo "Berlin Klin. Wochenschr", 25 mayo 1908. "Wiener Mediz. Wochenschr.", 1908, 1202. "Ziegler's Beitrage", 1909, LXIV, fsc. 55, 1.
**Erdheim y Strumme** — Adenoma de la hipófisis. "Ziegler's Beitr. f. pathol. Anat.", 1909, XLVI, 144.
**Erdheim J.** — Sobre los ademonas eosinófilos y basófilos de la hipófisis. "Frankfurter z. f. Patholog.", 1910, IV, N. 1, 70.
**Erdheim S.** — Complejo sintomático de Simmond. Carcinoma mamaria con metastasis varias y poliuria grave. "Soc. Imperio Real Med. de Viena" 29 Mayo 1914. "Wiener Klin. Woch.", 11 Junio 1914, N.º 24. In "Munch. Med. Woch.", 1913, 1370. In "Gazz. Osped. ed. Clin." 1914, N. 99.
**Erdmann** — Tumor de la hipófisis. Operación de Frazier. "Soc. de Ciruj. de New York", 26 Noviembre 1913. "Anals of Surgery", Marzo 1913, LIX, N. 3 Ibid. 1914, 452.
**Ertl F.** — Pruebas clínicas con medicamentos ocitócicos. "Munch. Mediz. Wochenschr.", 1913, 973.
**Esbensen K. A.** — El extracto hipófisario en obstetricía "Aus der Entbing Bder Reichlosp — Ugestrift for Layer", 1914, N.º 15. In "Munch. Med. Woch.", 1914, N.º 31, 1751.
**Escat** — Evolución y transformación de la cavidad naso-faringea. "Thése de París" 1894.
**Esmonet, Launois y Loeper.** — (Ver Launois, etc.).
**Esposel F.** — La hipófisis. "Revista dos Cursos — Facultad de Medic. Porto Alegre", 1917, 3, 28; in "Endocrinol.", I, N.º 4.
**Esquirol"** — In Davaine. Traité des entozoaires et des maladies vermineuses, Paris 1878, 714.
**Esteves J y A. Beatti M.** — Estudio clínico y anatomopatológico de un epitelioma de la glándula pituitaria. 'Archiv. de Pedagogía y Ciencias afines de La Plata" 1909, N. 13, 20. 20. In "Revue Neurol.", 1911, 2, 24.
**Etienne G. y Parisot J.** — Acción sobre el aparato cardiovascular de las inyecciones repetidas de extracto de hipófisis. "Archiv. de Med. Experimentale", 1908, N. 4, 423.
**Etienne G. y Parisot J** — Ateroma aórtico y extracto de hipófisis. "Reunión Biol. de Nancy", 7 Abril 1908. "C. R. Soc. de Biol.", 1908, LXIV, 750.
**Etienne G. y Parisot J.** — El rol de la elevación de la presión arterial en la etiología del ateroma. "Journ. de Physiol. et de Patol. gen.", 15 Noviembre 1908, N.º 6, 1055, 1065.
**Etienne G. y Parisot J.** — Acción sobre el aparato cardiovascular de las inyecciones repetidas de extracto de hipófisis. "Arch. de Med. Exper.", 1908, N.º 4, 423.
**Etienne G. y Rémy A.** — Influencia sobre la gestación de los extractos tiróideos e hipofisiarios. "Compt R. de la Soc. de Biolog." 1912, LXXII,, 196.
**Evans Jamenson** (Birmingham) — Algunas manifestaciones de los tumores de la hipófisis. "Britich Medic. Journ.", 2 Diciembre 1911, N.º 2637, 1461-1465.
**Evans J. y Assider** — Informe patológico sobre un caso de infantilismo pituitario. "Birmingh. Med. Rev." 1916, LXXX. "Cit. Endocriology" 1917, I. N.º 3, 381.
**Everke** — Pituitrina y ruptura del utero. In "Zentr. f. Gynak.", 1914, N.º 20, 738.
**Ewald W.** — Presentación clínica de tumores hipofisiarios y notas sobre el significado de la hipófisis. "Wissenscharft Vereinigung. Frankfurt", 2 Junio 1908. In "Munchener Med. Woch.", 1908, N.º 35, LV, 1853.
**Ewald K. y Schnitzler J.** — (Ver Schnitzler y Ewald).
**Exner** — Contribución a la patología de la hipófisis. 81 "Versammlung Deutsch. Naturf. u Arzte Salzburg", Septiembre 1909. In "Deutsche Mediz. Wochenschr.", 1909, 184. in "Munch. Med. Woch.", 1909, 213.
**Exner** — Acromegalia con adenoma maligno. Intervención quirúrgica. "Soc. Imperio-real de los Méd. de Viena", 20 Noviembre 1909. "Wiener Klin. Woch", 1909, N. 3, 108. In "Presse Medicale", 24 Febrero 1909, 140.
**Exner** — Contribución a la patogenia de la acromegalia. "Mitt. a. d. Grenzgeb. der Med. und Chir.', 1909, XX, 656.
**Exner** — Sobre los transplantes de hipófisis y sobre los efectos de esa hipersecreción experimental. "Deutsche Zeitschrift fur Chirurgie", Octub. 1910, f. 1-3, CVII, "Centralbl. f. Physiologie" 1910, XXIV, 387. In "Presse Med.", 4 Enero 1911, N.º 1, 6.
**Exner** — Estudios sobre acromegalia o hipersecreción de la hipófisis cerebral. In "Lancet", 30 Enero 1909, 361.

**Fabre y Rhenter** — Contracción uterina del trabajo y extracto de hipófisis. "Reunión Obstetricale de Lyon", 13 Mayo 1912. "Bull. de la Soc. d'Ostétrique et de Gynécologie de Paris", 1912. In "Clínica y Laboratorio", 30 Junio 1912, N. 12, 383.
**Fabre** — De la hiterografía. "Arch. d'Ost. et de Gynécol.", 1913, IV, 307.
**Falconer** — Dispituitarismo. "Edinburgh Medic. Journ.", Diciembre 1913, XI, N. 6.
**Falta** — (Ver Bertelli, Falta y Schweeger).
„ — „ (Eppinger, Falta y Rudinger).

**Falta** — Ver (Berblinger y Falta).
" — " (Benda, Frankel y Stadelmann).
" — " (Bernstein y Falta).
" — " (Frohlich, Frankl Hochwart, Pal, Tandler).
" — " (Bolaffio y Tedesco).

**Falta, Schwartz, Schiff, Paltauf** — De la acción recíproca de las glándulas a secreción interna. "Soc. Imperioreal de los Méd. de Viena", 2 Julio 1909, 984, 986.

**Falta** — Comunicación ulterior sobre la acción recíproca de las glándulas de secreción interna. "Wien. Klin. Woch.", 1909, N.° 30, 1059. "Erkankungen der Blutdrüsen", 1913.

**Falta** — Diuresis. "Wiener Klin. Woch", 1909, N. 27.

**Falta, Bolaffio y Tedesco** — "Wien. Klin. Woch.", 1909, N.° 30.

**Falta e Iycovic** — Experimentos con extractos de la porción glandular de la hipófisis de la oveja. "Soc. Imp. Real de los Méd. de Viena", 1910. "Wiener Mediz. Wochenscher.", 1910.

**Falta W. y Fleming G. B.** — Sobre la acción de la adrenalina e hipofisina sobre el útero aislado de coneja y sobre la aplicación del método para buscar la adrenalina en el suero. "Munch. Med. Woch.", 1911, N. 50, 2649.

**Falta W. y Priestley G. B.** — Contribución a la regulación de la presión sanguínea y del recambio hidrocarbonado por el sistema cromáfino. "Berliner Klin. Wochenschr.", 1911, N. 47.

**Falta W., Newburgh L. H. y Nobel E.** — Acción recíproca de las glándulas con secreción interna. "Zeitschr. Klin. Med.", 1911, XXII, 97.

**Falta y Nowaczynski** — La excreción del ácido úrico en las afeciones de la hipófisis. "Berlin, Klin. Woch.", 16 Setiembre 1912, XLIX, N. 38, 1781-1783. In "Presse Médicale", 7 Diciembre 1912, N. 101, 1031.

**Falta W.** — Enfermedades de las glándulas de secreción interna. Springer, edit., 1913.

**Falta W.** — Diabetes insípida tratada con Pituitrina. "Med. Klin. Woch.", 1915, XI, 1382.

**Farmacopea Británica** — de 1898 — 336 y 203.

**Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América** — 1900, 203 y 336.

**Farmacopea Francesa,** — 1908.

**Farnarier** — Observación de acromegalia en un demente epiléptico. "Soc. Med. Psychol.", 31 Julio 1899. "Annales Médico-Psycholog.", Noviembre 1899. In "Rev. Neurolog.", 1900, 238.

**Farnarier** — Acromegalia y degeneración mental. "Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière", 1899. In "Rev. Neurolg." 1900, 126.

**Farnell F. J.** — Tumor extracerebral de la región de la hipófisis. "New York Medic. Journ." 11 Marzo 1911, N. 1684, 462, 465. "Journ. of Nervous and Mental Disease", 1911, 240. In "Rev. Neurolog." 1911, II, 23.

**Farrant** — Un caso de acromegalia. "Soc. Real de Medic. de Londres", 31 Mayo 1912. "Proceed. of the Royal Society of Medic.", Julio 1912, V, N. 8. "Lancet", Junio 8, 1535.

**Farini A. Ceccaroni B.** — Presión arterial y diuresis en el tratamiento con preparados hipofisiarios. "Clin. Medic. Italiana" 1913, N. 8 (cit. Munch. Med. Woch.), 1914, N. 12, 670.

**Farini F.** — Diabetes insípida y opoterapia hipofisiaria. "Gaz. degli Ospedali e delle Cliniche", 11 Setiembre 1913, N. 109, 1135, 1139. In "Presse Medic." 8 Noviembre 1913, 914.

**Faure Bealieu** — (Ver Faure Bealieu, Lereboullet). (Faure Beaulieu, Lereboullet y Vaucher).

**Faure Baulieu, Villaret M. y Sourdel** —Sindrome pluriglandular. Estudio clínico y anatómico de un tipo con predominio tiroideo y pancreático. "Presse Médicale", 26 Agosto 1911, N.° 68.

**Favorski y Pelvonschine** — (Ver Pelvonschine y Favorski).

**Favorski** — Tratamiento de la acromegalia. "Clínica Neurológ. de Kasan, 23 Febrero 1899. In "Rev. Neurolog." 1900, 485.

**Favre** — Acromegalia con hipertrófia del cuerpo pituitario y diabetes consecutiva. "Loire Médicale", 1904.

**Fawcet G. G., Rogers J., Rahe J. M. y Hackett G. S.** (Ver Rogers J. etc.).

**Fearnsindes** —Enfermedades de la glándula pituitaria y su efecto sobre el tamaño de la sila turca. "The Lancet", 4 Julio 1914, CLXXXVII, N.° 4740.

**Fearsindes E. G.** — Hipopituitarismo, Dystrophia adiposo-genitalis, etc, con reacción de Wassermann positiva. "Roy. Soc. Med.", London 1915, IX, 16. "Sec. Neurol", 50.

**Fedelli y Ghedini** — (Ver Ghedini y Fedelli).

**Fein J.** — Sobre operación de la hipófisis. "Wiener Klin. Woch". 1910, 1035.

Feindel E. — El gigantismo en el hombre. "Rev. Générale des Sciences", 28 Febrero 1903, N. 4. In "Rev. Neurol.", 1903, 561.

**Feindel E. y Froussard P.** — Degeneración y estigmas mentales. Malformación del ectodermo; mioclonia episódica, acromegalia posible. (Paramyoclonus multiplex en un caso de enfermedad de Recklinghausen). "Rev. Neurolog.", 1899, 46.

**Fejer** — Sobre el diagnóstico de los tumores de la hipófisis. "Budapest Orvosi Ujsag" (húngaro), 27 Junio 1912, X, N. 26.

**Fellenberg** — Extracto hipofisiario como medicamento obstétrico. "Munch. Med. Woch." 1912, N. 1, 40. In "Zentr. f. Gynak". 1912, N. 25. "Corr. Bl. schweizt. Aerzte", 1911, 41, 1227.

**Fellner O.** — Las relaciones recíprocas de los organos de secreción interna especialmente con el ovario, etc. "Samm. Klin. Vortrage", 1910, N. 508. In "Zentralb. fur Ginakol.", 1910, 327.

**Fenger F.** — Sobre la composición y actividad fisiológica del cuerpo pituitario. "The Journ. of Biolog. Chemistry", 6 Abril 1915, XXI, N. 2, 283.

**Fenger F.** — Composición y actividad fisiológica del cuerpo pituitario. "Journ. Biol. Chem." (Balt.), 1916, XXV, 417.

**Fenger F.** — Fosfatidos en las glándulas endócrinas. "The Journ. of Biolog. Chemistry", Noviembre 1916, XXVII, N.° 2, 303.

**Fernandez M.** — El desarrollo de la mulita. "Revista del Museo de La Plata", 1915 XXI.

**Ferner** — Tumor hipofisiario. "Wien. Klin. Woch.", 1908.

**Ferrand** — Un nuevo caso de acromegalia con autopsia. "Revue Neurologique", 1901, 271.

**Ferrand, Marie, Marinesco, Staté** — (Ver Marie, etc.).

**Ferrari M. T.** — Contribución al estudio de la medicación hipofisiaria en Obstetricía. "Tesis de Buenos Aires", 1912.

**Ferrari de Gaudino** — Medicación hipofisiaria en obstetricía. "Semana Médica", 3 Octubre 1912, N. 40, 645. Aclaración de Berutti en N. 41.

**Ferrier D.** — Algunas anomalías de la secreción interna: acromegalía. "Practitioner", Enero 1910.

**Ferrier D.** — La patología de la acromegalía. "Med. Soc. London The Lancet", 17 Diciembre 1910.

**Fhar** — Papiloma de la base del tercer ventrículo cerebral. "Munch. Med. Woch.", 1903

**Fichera G.** — Sobre la destrucción de la hipófisis. "Il Policlínico" (sezione chirurgica) 1905. "Sperimentale", 1905, LIX, 739.

**Fichera G.** — Sobre la hipertrófia de la glándula pituitaria consecutiva a la castración. "Archiv. Ital. de Biolog.", 1905, XLIII, "Il Policlinico" (sezione chirúrgica), 1905. "Atti della R. Accademia med. di Roma", 1905. XXXI, f. III.
**Fichera G.** — Hipófisis y castración. "Il Policlínico" (sez. pratica), 1910, 333.
**Field** — Acromegalia con hipertrofía pulmonar osteoartropática. "British Medic. Journ. 1893.
**Filipello G. B.** — Sobre un caso de acromegalía. "Annali di Freniatria", 1902, XII, 57. In "Rev. Neurolog.", 1903, 420.
**Finkelnburg y Ribbert** — Tumor raro de la región de la hipófisis acompañándose de diabetes insípida. "Soc. de Ciencias Méd. y natur. del bajo Rhin" (Bonn) "Deutsche Mediz. Wochenschr.", 8 Setiembre 1910, XXXVI, N. 36, 1682.
**Finzi** — Sobre un caso de acromegalia. "Ospedale Civile di Badia Polense", Bologna 1897. "Bull. delle Scienze Med. di Bologna", Abril 1897.
**Finzi** — Contribución al estudio de la acromegalia. "Riforma Médica", 25 abril 1901 254. In "Rev. Neurolog.", 1901, 1052.
**Fisahn** — El Pituglandol Roche en la obstetricía de los prácticos. In "Zentr. fur Gi-nak.", 1913, N.º 21, 785.
**Fischer y Schultze** — (Ver Schultze y Fischer).
**Fischer** — Casuística de la acromegalia y siringomielía. "Tesis Kiel", 1891.
**Fischer** — Anatómicas investigaciones sobre un caso de acromegalia. "Rheinische Wetsphalische Gessellschaft fur innere Medizin"; in "Munch. Medic. Woch.", 1905, N.º 13, 622.
**Fischer B.** — Hemorragia mortal en acromegalia por un mioma del estómago. "Zitzungsber. d. Niederrhein. Ges. f. Natur. u Heilk. zu Bonn", 19 Junio 1905.
**Fischer B.** — Las relaciones de los tumores de la hipófisis con la acromegalía y la adiposidad. "Frankfurter Zeitsch. fur Patholog.", 1910, V, 351 y 587.
Fischer B. — Hipófisis, acromegalia y obesidad. "J. F. Bergmans edit, Wiesbaden" 1910.
**Fischer** — Piezas de hipófisis. "Soc. de Med. de Francfort sobre Mein", 6 Junio 1910. "Munch. Med. Woch.", LVII, N. 30.
**Fischer** — Hipófisis y acromegalia. "Frankf. Zeitschr. f. Patholog.", XI, fsc. 1. In "Munch. Med. Woch.", 1912, 2417.
**Fischer B.** — Relaciones de los tumores hipofisiarios con la acromegalia y la adiposidad. "Frankfurter Zeitschr. f. Pathol.", V, 2|3, cit. en "Zentralbl. f. Physiol.", 1911, XXV, 317.
**Fischer O.** — Acción de la pituitrina en 50 casos obstétricos. "Munch Med. Woch." 22 Enero 1912, N.º 4. "Zentr. f. Gyn.", 1912, N.º 1.
**Fischer B.** — Gran tumor hipofisiarió con adiposidad general. "Aertzlicher Verein en Frankfurt sobre Mein", 18 Diciembre 1911. "Munch Med. Woch", 6 Febrero 1912. N. 6, 335.
**Fischer** — Las relaciones de los tumores de la hipófisis con la acromegalia y la obesidad. "Soc. de Medec. de Frankfurt sobre Mein." "Munch. Mediz. Woch.", 14 Junio 1912. N. 24.
**Fischer** — Hipófisis y adiposidad hipogenital. "Frankfurt. Zeitsch. f. Pathol.", 1912, XI, 145. In "Munch Med. Woch.", 1912, 2417.
**Fischer** — Sobre la cuestión de la hipófisis. "Virchow's Archiv ", 10 Diciembre 1912, CCX, N. 3, 453.
**Fisher H.** — El cuerpo pituitario y lesiones del quiasma óptico "British Med. Journ.", 11 Febrero 1911, I., 308.
**Fischer J. H.** — El cuerpo pituitario y lesiones del quiasma optico. "Trans. Ophtal. Soc. N. K. 1911, V, XXXI, 51-93. (Cit. Cushing y Walker).
**Fischer J. H.** — Discusión sobre las enfermedades de la hipófisis. "Proceed of the Royal Soc. of Med. of London", 1913, VI, N.º 7 (sect. Neurol. and Opht.", 5 Marzo 1913, 535).
**Fischer J. H.** — Un caso que demuestra la evidencia de aumento de la presión endocraneana en embarazos sucesivos atribuible a exageración del ensanchamiento normal de la pituitaria en el embarazo. "Brit. Journ. Ophtalmol.", 1917, 1, 593, 599. In "Physiolog. Abstracts", 1917, II, Nos. 8, 9, 518.
**Fitzgerald D. P.** — La fosa pituitaria y ciertas medidas esqueléticas. 'Journ. of Anatomy and Physiology", 1910, XLIV, 3.
**Flatau** — Acción de la pituitrina como ocitócico. "Klin. Terap. Woch.", 1911, N.º 47, in "Munch Med. Woch." 1912, 116.
**Fleischmann** — Relaciones entre las glándulas de secreción interna. "Mediz. Klinik.", 1912,N. 5. según O. Masi.
**Flemming** — Un caso de acromegalia. — "Clin. Soc. transactions", 1890, XXIII, 253.
**Flesch** — Sobre la hipófisis de algunos vertebrados. "Verhandlungen der 57 Naturforscher und aerzte Verein". — Magdebourg 1884. — Strassburg 1885.
**Flesch** — Preparados de hipófisis. "Munch. Med. Woch.", 1910-11, año 57, 1613. In "Jahresber. aerztl. Ver. Frankfurt a M." 1910, 51-52.
**Fleurot P.** — Relaciones entre la diabetes insípida y la hipófisis. — "Tesis de Doctorado", Paris 1914, in "Presse Med.", 1914, N.º 61.
**Foderá F. A. y Pittau L.** — Estudio sobre la Hypophysis cerebri. "Archiv. Ital. de Biolog." 1909, LI, 370. "Pathológica", Genova 1907, año 1, 261.
**Fog** — Chiromegalia — "Med. Press", London 1891.
**Foges A.** — Empleo de la pituitrina en obstetricía. "Arch. fur Gynakolog", 1913, XCIX, fcs. 3.
**Foges** — El tratamiento quirúrgico de las hemoragias uterinas en el embarazo, en el parto y en el puerperio. "Zentr. f. Gynak", 1912, N. 40, 1313.
**Foges A. y Hofstatter R.** — Sobre la acción de la pituitrina en las hemorragias postpartum. "Zentr. f. Gyn.", 1910, N. 46; in "Arch. fur Ginakologie", 1910, 1500.
**Formanek** — Casuísica de los tumores de origen nipofisiario. "Winer Klin. Woch", 1909, 603, in "Lancet", 1909, 1299.
**Fourcault** — Estado actual de la fisiopatología de la glándula hipofisiaria. — "Tesis de Montpellier", 1910-11, N. 65.
**Foulkrod C.** — Pituitrina en el trabajo. "Therap. Gaz. Detroit", 1916, XL, 305-307, in "Physiol. Abstracts", Ag. Septiembre 1916, I, Nros. 5-6, 247.
**Fournier Camille** — Acromegalia y perturbaciones cardiovasculares. "Tesis de París", 24 Diciembre 1896.
**Fraenkel y Benda** — (Ver Benda y Fraenkel).
**Fraenkel A.** — "Gaz. hebdom. med. et chirurg.", 1901, 365.
**Fraenkel, Stadelmann y Benda** — Clínica y anatómica contribución al conocimiento de la acromegalia. "Deutsche Mediz. Wochenschr ", 1901, 513.
**Fraentzel** — Sobre acromegalia. "Deutsche Mediz. Wochenschr.", 1888, 651.
**Franco - Paruche - Becerro de Bengoa, Chacón, Sanz de Grado, Recasens, Mañueco** — Ver Parache, etc.
**Franchini** — Contribución al estudio de la acromegalia. "Revista Sperim. di Freniatria", 1907, 888-932.

**Franchini G.** — Contribución al quimismo e histología de la sangre en la acromegalia. "Berl. Klin. Woch.", 1908, N.° 36.
**Franchini y Giglioli** — Todavía sobre la acromegalia Notas clínicas. "Nouv. Iconograph. de la Salpétriére", 1908, 325.
**Franchini G.** — Atrofías óseas y alteraciones de la silla turca en la acromegalia. "Riv. Crit. di Clin. Médica", 1909, Nros. 25 y 26.

**Franchini y Levy** — (Ver Levy y Franchini).
**Franchini G.** — La función de la hipófisis y los efectos de la inyección de su extracto en los animales. "Berliner Klinische Wochenschr.", 1910, Nos. 14-15-16, 613, 670 y 719.
**Franchini** — Sobre las alteraciones histológicas producidas por extracto de hipófisis. "Pathológica" 1910, II, 578.
**Frank** — Sobre las relaciones entre la hipófisis y la diabetes insípida. "Berliner Klin. Woch.", 26 Febrero 1912, XLIX, N.° 9; in "Munch. Med. Woch.", 1912, 603.
**Frankel** — (Ver Danlos, Apert y Frankel).
**Frankel A.** — "Munch. Mediz. Woch.", 1897, 401.
**Frankel A.** — Un caso de acromegalia. "Neurol. Centralb.", 1 Abril 1903.
**Frankl Hochwart** — Ablación de la hipófisis en el hombre. "Congreso de Dresde", 1907.
**Frankl Hochwart"** — Diagnosis de los tumores hipofisiarios sin acromegalia. "Wien. Med. Woch.", 1909, Nros. 37-38-39. — "XVI Congreso intern. de Medec. de Budapest", 4 Septiembre 1909; in "Lancet" 1909, 722; in "Presse Médic.", 668.; in "Rev. Neurolog." 1911, 27.
**Frankl Hochwart y Frohlich** — Acción de la hipófisis sobre el sistema nervioso simpatico y autónomo. "Arch. fur exper. Patholog. u Pharmakol.", 1910, LXIII, 347.
**Franz R.** — Sobre la acción de la pituitrina en la retención de orina postpartum. "Zentr. Gynak." 1913, N. 1, 42.
**Fratnich** — Un caso de acromegalia. "Allg. Wien. med. Zeitung" 1892.
**Fratnich** — Ulteriores consideraciones sobre un caso de acromegalia. "Allg. Wien. med. Zeitung", 1893.
**Frazer** — Hipófisis faríngea. "Lancet", 10 Diciembre 1910, 1715.
**Frazer E.** — El extremo faringeo de la bolsa de Rathke. "Journ. of, and Phys." XLV Third series, VI, Part. III, Abril 1911.
**Frazer E.** — Primeros estados del desarrollo del cuerpo pituitario. "Lancet" 1912, 875.
**Frazier** — Acceso de la hipófisis por la fosa craneana anterior. "Annals of Surgery", Febrero 1913, LVII, N. 2.

**Frazier C. H. y Lloyd J. H.** — Un caso de tumor de la hipófisis parcialmente extirpado por el método transfrontal de acceso. "Journ. of the Amer. Med. Assoc.", Noviembre 1913.
**Frazier C. H.** — Lesiones de la hipófisis considerada desde el punto de vista quirúrgico. "Surgery, Gynecology and Obstetrics", Diciembre 1913, XVII, N. 6, 724; "Journ. de Chir." 1914, 615.
**Freund** — Sobre acromegalia. "Wilkmann Samm. Klin. Vortrage", 1889, N.° 329-330.
**Freund** — Ulteriores consideraciones sobre el mecanismo nervioso de la termoregulación. "Deutsche Med. Woch." 1913, 1285.
**Frey W. and Kumpiess K** — Influencia del pituglandol sobre la excreción urinaria en el hombre. "Z. ges. exp. Med." 1913, II, 380, 394.
**Friedmann y Mass** — (Ver Mass y Friedmann.
**Friedmann F. y Mass O.** — Sobre extirpación de la hipófisis cerebral. "Berl. Klin. Woch.", 1900, XXXVII, N. 52, 1213, 1215.
**Friedmann F.** — Todavía algunas experiencias sobre extirpación de la hipófisis cerebral y sobre trasplante de carcinoma y tiroides en la hipófisis. "Berlin. Klin. Woch.", 1902, XXXIX, N. 19, 436-438.

**Friedreich N.** — Hiperostosis de todo el esqueleto. "Virchow's Arch.", 1868, XLIII.
**Friedreich y Arnold"** — Acromegalia; ¿Paquiacria u osteitis? "Ziegler's Beitrage", 1891, X, 5.
**Fries H.** — Experiencias clínicas y policlínicas con pituitrina para acelerar el parto. "Munch. Med. Woch.", 1911, N. 46, 2438-2440.
**Fries H.** — El tratamiento de la inercia uterina con especial consideración a los extractos hipofisiarios como ocitócicos. "Deutsche Med. Woch.", 1912.
**Friggesi** — Pituitrina en el parto. "Wien. Med. Woch.", 1912, N. 4.
**Fritsch y Klebs** — Contribución a la patología del gigantismo. "Klin. und path. Anatomie Unters." Leipzig, 1884.
**Frohlich y Frankl Hochwart** — (Ver Frankl Hochwart y Frohlich)
**Frohlich** — Un caso de tumor de la hipófisis sin acromegalia. "Wien. Klin. Rundschau" 1901, Nros. 47-48, 883 y 908.
**Frohlich, Frankl Hochwart, Pal S., Tandler y Falta** — Acción de la hipofisina sobre el sistema nervioso simpático y el autónomo. "Soc. Imper. Real de los Med. de Viena", 25 Junio 1909. "Wiener Mediz. Wochenschr.',' 1909.
**Frohlich y Pick** — Las consecuencias de la intoxicación por adrenalina, histamina, pituitrina, peptona y de la intoxicación anafiláctica sobre el sistema nervioso vegetativo. "Arch. f. Exper. Path. u. Pharmacol.", 1912, LXXI, fsc. 1, 23.
**Frohlich y Piek** — Contribución al conocimiento de la acción de los preparados hipofisiarios. — I. Acción sobre pulmón y respiración, p. 92. — II. Acción sobre los vasos sanguíneos de la rana, p. 107, III. Influencia sobre la acción de la Ergotaxina, p. 114. "Arch. f. Exper. Path. u. Pharmak.", 1913, LXXIV, 92-118.

**Froin, Widal y Roy** — (Ver Widal, etc.).
**Fromme** — "Munch. Med. Wochenschr.", 1905, N. 27.
**Fromme** — Sobre el tratamiento de la amenorrea "Zentr. fur Gynak", 1912, N. 41.
**Froriep A.** — Parte cefálica de la cuerda dorsal del hembrión humano. "Henle's Festgabe". Bonn, 1882, 26.
**Froussard y Feindel** — (Ver Feindel y Froussard).
**Frugoni** — La enfermedad de Erb Goldflam (myasthenia gravis) en una afección muscular. Contribución anatomopatológica y crítica. "Riv. Crit. di Clin. Med." 1907, Nros. 37-38-39.
**Frugoni C** — Consideraciones clínicas a propósito de un caso de sindrome adiposo genital de Frohlich. "Riv. Crítica di Clin. Med.", 1911, Nos. 1 y 2.
**Fuschs** — Sobre diagnóstico precoz de los tumores hipofisiarios. "Wien Klin. Woch.", 1903, N. 6, 151; y 1905, 336 — in "Revue Neurolog.", 1903, 774.
**Fuchs A.** — El diagnóstico de los tumores hipofisiarios. "Jahrb. f. Psychiatr.", 1905, XXVI, 250, 252; in "Revue Neurol." 1907, 379.
**Fuchs A.** — Experimentos con Pituglandol en la práctica. "Zentr. f. Gynak", 1913. N. 31, 1166.

**Fuhner** — La pituitrina y sus principios activos. "Munch. Med. Woch.", 15 Abril 1912, N. 16, 852.
**Fuhner** — Sobre las substancias activas aisladas de la hipófisis "Deutsche Mediz. Woch.", 13 Marzo 1913, 11, 491.

**Fuhner H.** — Investigaciones farmacológicas sobre las substancias activas de la hipófisis. "Zeitschr. fur die gesamte experimentelle Mediz." 1913, I, fsc. 5, 397, 448.
**Fuhner H.** — Sobre la acción de Pituitrina e Histamina sobre el útero aislado. "Therap. Monathefte", 1913, XXVII, 202.
**Fuhner H.** — La hipófisis y sus principios activos. "Berliner Klin. Woch.", 1914, N. 6.
**Fuhner H.** — La acción farmacológica de la pituitrina. "Biochem. Zeitschr.", 1916, LXXVI, 232, 247; in "Physiol. Abstracts", Enero 1917, I, N. 10, 496.
**Funk y Mackenzie Douglas** — Estudios sobre Beriberi. Relacción del beriberi con las glándulas de secreción interna. "Journ. of. Phys.", 1914, 475. **Douglas** — Histología de la tirbides en animales mantenidos con varias dietas. "Journ. Path. Bact.", 1915, 19, 341.
**Furnival** — Sobre la anatomía patológica de la acromegalia. "Transact of. Pathol. Soc. de Londres", 1898, XLIX; en "Revue Neurolog." 1898, 107.
**Fursey** — "Medical Council", 1912.
**Furth C.** — Contribución a la clínica y Terapeutica de la Acromegalía; "Med. Klin." (Berl.) 1915, XI,1347.
**Fusari R.** — De las principales variedades presentadas por los huesos del tronco y de la cabeza existentes en el Museo anatómico de la R. Universidad de Messina. 'Sicilia Médica", 1898, anno 1, fsc. 4, 18.
**Fusari** — "Arch. Italiennes de Biol.", 1901, XXXVI. Cit. en "Trabaj. del Labor. de investig. de Biolog.", Madrid, 1912. X, 150.

**Gabastou A.** — Una manifestación poco común de autointoxicación gravídica. "Rev. de la Socedad Médica Argentina" Julio - Agosto 1912, 428.
**Gabastou J. A.** — Las glándulas suprarrenales en el embarazo normal y patológico. "La Prensa Med. Argentina", 1915, N.º 27, 346.
**Gabriels J.** — La secreción renal y la acción fisiológica de ciertos diuréticos sobre el riñon aislado. "Arch. Intern. Physiol." 1913, XIV, 428; cit. Motzfeldt.
**Gaddie D W** — La pituitrina en la práctica médica y quirúrgica. "Kentucky Medical Journ.", 1. de Abril de 1916.
**Gaglio G.** — Investigaciones sobre las ranas respecto de las funciones de la hipófisis. "Arch. Ital. de Biolog.", 1902, XXXVIII, 177. "Tomo del Jubileo del Prof. Luciani", 1900, Milán. "Riforma Medica", Junio 1900. "R. Accad. Peloritana", Messina, 1900.
**Gaillard** — Sindromes hipofisiarios en el niño. "Tesis de París", 1912.
**Gaines W L** — De la acción de la Pituitrina sobre la glándula mamaria. "Proceed. of. the American Society of Biolog. Chemits, Ninth annual Meeting" St. Louis, Mo., Diciembre 28-30, 1914. "Journ. of. Biolog. Chemist.", 1915, XX, N. 4.

**Galeno** — Apanta galenou peri kreiaston en anthropon. somati moricon. "Logos I., kef. d. kuhn", Lipsiae 1822, III, 693.
**Galezowski** — Dos casos de hemianopsia bitemporal. "Revue Neurologique", Julio 1906.
**Gall** — Sobre las funciones del cerebro. "Paris, Boucher", 1825, VI.
**Gail P** — (Trieste). Pituglandol en el tratamiento de la placenta previa. "Zentralb. fur Gynak.", 1913, N. 10-11.
**Gall Piero** — Contribución a la casuística del parto trigemelar. "Zentr. fur Gynak", 1914, N. 3, 126.
**Gall** — Indicacionets y contraindicaciones de los extractos hipofisiarios en la práctica obstétrica. "Gyno Rundschau", año 18, fsc. 11; in "Munch. Mediz. Wochenschr.", 1914, 1748.
**Gallais A.** — Gigantismo acromegálico con ensanchamiento de la silla turca. Inversión sexual, feminismo mental. "Nouvelle Iconogr. de la Salpétriére", 1912, N. 2, 124. 135.
**Gallian, Launois y Pinard** — (Ver Launois, etc).
**Galliard L. y Masson P.** — Actinomicosis del esfenoide. "Soc. Medic. des Hopitaux", 17 Octubre 1913. In "Presse Médicale", 1913, N. 86, 862.

**Gamma C. y Mattirolo** — (Ver Mattirolo y Gamma).
**Ganghofner** — Sobre la amigdala y bolsa faringea. 'Sitz. d. k. Akad. der Viss. zu Wien", 1878.
**Ganser** — Caso de acromegalia, "Geselsch. f. Natur. wis. Heilkunde zu Dresden", 4 Abril 1908, in Munch. Med. Woch.", 1908, N. 35.
**Garbini G.** — La extructura y la función de la hipófisis en algunas formas graves congénitas o adquiridas de psicopatía. "Riv. di Patología nervosa e mentale", 1905, X, N. 10, 449, 464.
**Garbini G.** — Contribución clínica y anatomopatológica al conocimiento del mixedema postoperatorio, con consideraciones especiales sobre la función de la hipófisis. "Riv. di Patología nervosa e mentale", Diciembre 1906, XI, fsc. 12, 553, 580; in "Revue Neurolog.", 1907, 344.
**Garbini G.** — Consideraciones sobre el trabajo de Marguliés "Sobre un teratoma de la hipófisis en un conejo". "Annali della Fac. di Medic.", Perugia, II, serie III, fsc. 2.
**Garbini G.** — Las glándulas a secerción interna en algunas enfermedades mentales. "Annali del Manicomio provinciale di Perugia", 1910, 7, 42; in "Rev. Neurolog.", 1911 N. 397.

**Garbini G.** — Las glándulas a secreción interna en el envenenamiento experimental crónico con el alcohol. "Annali del Manicomio provinciale di Perugia", 1911, año V, fsc. 3-4, 327-352. In "Revue Neurolog.", 1914, N. 5, 365.
**Gardini** — El extracto de lóbulo posterior de la hipófisis en la práctica obstétrica. "Il Policlínico", 22 Setiembre 1912.
**Gardlund W.** — Extracto de hipófisis como ocitocico. "Zentr. fur Gynakol." 1914, N. 13, 486. "Arch. fur Gynak", 1914, CI, 3, Cit. in "Munch. Med. Woch", 1914, N. 42, 202.
**Gardlund** — Extracto hipofisiario como ocitócico. "Hyglea", Octubre 1913; in "Munch. Med. Woch", 1911, 619.
**Gargiulo G.** — Influencia de las secreciones internas sobre el poder coagulante de la sangre (la. nota). Hipofisina y paratiroidina. "Bollettino de la Soc. Eustachiana", Diciembre, 1910, año VII, fsc. 6, 1, 26. In "Rev. Neurolog.", 1911, II, 93.
**Garnier, Gilbert y Poupinel** — (Ver Gilbert, etc.).
**Garnier S. y Santenoise** — Una observación de manía aguda en una acromegálica. "Archiv. de Neurolog." 1897, VI, 488, 491. In "Revue Neurolog.", 1898, 370.
**Garnier y Thaon** — La hopófisis en los tuberculosos. "Congrés Intern. de la Tuberculose", París, Octubre 1905, I, 493.
**Garnier y Thaon** — De la acción de la hipófisis sobre la presión arterial y el ritmo cardíaco. "Journ. de Physiol. et de Patholog. Gener.", Marzo 1906, 251, 257.
**Garnier y Thaon** — Investigaciones sobre la extirpación de la hipófisis. "Compt. Rend. Soc. de Biolog.", reunión 20 Abril 1907.
**Garnier Marcel** — Acromegalia. "Traité de Medec. Gilbert Brouardtl", Thoinot, XXXIX N. 582.
**Garnier M.** — Nanismo y Gigantismo. "París Médical" 9 Diciembre 1911, N. 2, 44.

**Garnier y Schulmann** — "Compt. Rend. Soc. de Biolog.", 11 Julio 1913, 335.
**Garnier y Schulmann** — Acción del extracto del lóbulo posterior de la hipófisis sobre la secreción urinaria. "Soc. de Biol.", 4 Julio 1914; in "Presse Med.", 1914, N.º 57, 553.
**Garnier M. y Schulmann E** — Acción de los extractos combinados de suprerrenal y de hipófisis posterior sobre la secreción urinaria. "Soc. de Biologie", 18 Julio 1914.
**Garré** — Operación de la acromegalia, 82 "Versammlung Deutscher Nat. u Aerzte Konisberg", 1910; in "Eiselsberg Archiv. f. Klin Chirur." C.
**Garrod A.** — Glucosuria. "Lancet", 9 Marzo 1912, 631.
**Gasnes y Souques** — (Ver Souques y Gasnes).
**Gastinel P. y Thibierge J.** — (Ver Thibierge y Gastinel).
**Gastou y Brouardel G.** — Un caso de acromegalia visto al través de los rayos X. "Presse Médicale" 29 Julio 1896, 338. In "Rev. Neurolog.".
**Gatta** — Estudio de la destrucción de la tiroides y de la pituitaria. "Gaz. d. Ospedali e delle clin.", 1896, N. 146.
**Gauckler E. y Dejerine** — (Ver Dejerine y Gaukler).
**Gauckler y Roussy** — Sobre un caso de acromegalia con lesiones asociadas de todas las glándulas vasculares sanguíneas. "Revue Neurolog.", 1905, 356.
**Gaujoux y Peyron** — Examen de las glándulas vasculares sanguíneas en 1 paro de desarollo de orígen tiroideo. Integridad de las paratiroides. Hipertrofía hipofisiaria. "Compt. Rend. Soc. Biolog.", 5 Abril 1913, LXXII, 573.
**Gaupp E.** — Sobre el esbozo de la hipófisis en los saurios. "Arch. fur Mikr. Anatomie", 1893, Bd. XLII, fsc. 3.
**Gaupp E.** — Sistema nervioso. En "Anatomie des Frosches" 1890, de Ecker A. y Wiedersheim R. Braunschweig, 1897.
**Gause** — Un caso de acromegalia "Berl. Klin. Woch." 1890.
**Gaussel** — Un caso de acromegalia con lesiones de la hipófisis y de la silla turca. "Nouv. Iconogr. de la Salpêtriére", 1906, XIX, 391.
**Gauthier** — Un caso de acromégalia. "Progrés Médical", 1890, N. 24, 409.
**Gauthier** — Un caso de acromegalia. Autopsia. "Progrés Médical" 1892.
**Gauthier** — "Opothérapie Thyroidienne", 1913, Cit. por Marañon.
**Gawin W.** — Sobre los efectos de la administración de los extractos de cuerpo pituitari y de cuerpo amarillo en las vacas lecheras. "Quart. Journ. of Exper. Physiology", 15 Febrero 1913, VI, 13-16.
**Gazzotti L.** — Sobre la extirpación de la hipófisis en el perro. "Congresso della Soc. Ital. di Patología", Modena, Setiembre 1909, 27-30; in " Pathologica", 1909, I. In "Policlínico", 1909, anno XVI, fsc. 46, 1463.
**Geber H. y Elfer A.** — (Ver Elfer A. y Geber H.).
**Geddes** — Nota sobre el examen del cuerpo de un acromegálico. "Edinburgh Medical Journal", 1909, II, N. 3, 218, 234.
**Geddes A. C.** — Esqueleto acromegálico. "The Lancet", 1. Abril 1911. "Journal of. Anatom. and Phys." 1911, 256.
**Gehuchten Van y Goris** — Intervención sobre la hipófisis por tumor selar con síntomas acromegálicos; autopsia, "Acad. Royale de Medec. de Belgique", 27 Enero 1912, XXVI, fsc. 4, N. 1, 37.
**Gelma Eug.** — Bocio exoftálmico unilateral y gigantismo. "Soc. de Neurologie", 7 Marzo 1912. "Revue Neurolog." 1912, I, 473; in "Presse Médicale", 23 Marzo 1912 N. 24, 246.
**Gemelli A.** — Contribución al conocimiento de la extructura de la glándula pituitaria. "Boll. Soc. Med. Chirurg." di Pavia, Junio 1900, N. 4, 231.
**Gemelli** — Sobre la anatomía y sobre la embriología de la hipófisis. "Riv di Sc. fis. e natur.", Pavia 1903, "Revue Neurologique", 1903, 693.
**Gemelli** — Contribución al estudio de la región infundibular. "Riv. di Sc. fis. e natur.", Pavía, 1905.
**Gemelli A.** — Nueva contribución al conocimiento de la extructura de la hipófisis en los mamíferos. "Riv. di Sc. Fis. Matematica e Sc. natur.", Pavia, Agosto 1905, año VI, in "Revue Neurolog.", 1907, 312.
**Gemelli A.** — Contribución a la fisiología de la hipófisis. "Archiv. di Fisiologia", 1905, 108-112.
**Gemelli A.** — Fisiología de la hipófisis. "Atti della Pontificia Accademia Romana dei Nuovi Lincei", 21 enero 1906, LIX, in "Revue Neurolog.", 1907, 1097.
**Gemelli A.** — Sobre la extructura de la región infundibular en los peces. "Journ. d'Anatomie" (Duval), París, 1906, año XLII, N.º 1.
**Gemelli** — Sobre la hipófisis de la marmota durante el letargo y durante la estación estival. "Rendiconti Istit. lomb. di Sc. e lett.", Milano, 8 marzo 1906. XXXIX, 406-413. "Arch. Sc. Med.", Torino, 1906, XXX, 341-349.
**Gemelli A.** — Observaciones ulteriores sobre la extructura de la hipófisis. "Rend. R. Ist. Lomb. di Sc. e Lett.", sesión del 8 de marzo de 1906, XXIX, fsc. 2. "Archiv. per le Scienze Med.", 1906, XXX, N.º 17. "Anatomischer Anzeiger", 1906, XXVIII, N.º 24.
**Gemelli** — Hechos e hipótesis sobre el estudio del sueño. "Riv. di Sc. matem. fis. e natur.", Pavia, 1906; "Biológica", 1907, I, fsc. 1, Turin.
**Gemelli A.** — El proceso de secreción de la hipófisis de los mamíferos. "Arch. per le Scienze Mediche", 1906, XXX, N.º 27, 221-250. "Arch. Italiennes de Biologie", 1907, XLVII, 185. "Arch. Sc, med. Torino", 1906, XXX, 521-550
**Gemelli A.** — Sobre el proceso de secreción de la hipófisis en los mamíferos. (Conclusión). "Atti Congr. Natur. ital.", Milano, 1906, 730.
**Gemelli A.** — Sobre la hipófisis de la marmota en invernación, in "Arch. Ital. de Biolog.", 1907.
**Gemelli A.** — Sobre la función de la hipófisis. "Folia neurobiológica", 1908, II; E. Hekma, Groningen; "Arch. Ital. de Biolog.", 1908, L, 157-174.
**Gemelli A.** — Ulterior contribución a la fisiología de la hipófisis. "Folia neurobiológica", 1908, II, 167-196.
**Gemelli A.** — Ulterior contribución a la fisiología de la hipófisis. "Mem, pontif. Accad. Nuovi Lincei", 1908, XXVI, 41-75.
**Gemelli A.** — Ulterior contribución al conocimiento de la función de la hipófisis cerebral. "Societá Milan. di Medic. e Bolog.", 13 Dic. 1907. "Il Policlinico", 1908, anno XV, fsc. 2, 51.
**Gemelli A.** — Retículo de las células glandulares de la hipófisis. "Boll. Soc. Med. Chir.", Pavía, 1910; in "Arch. Ital. de Biolog.", 1910.
**Gemelli A.** — Nuevas investigaciones sobre la anatomía y sobre la embriología de la hipófisis. "Boll. Soc. Medico-chirurg.", Pavía, 1903. N.º 3.
**Gemelli** — Alteraciones de la hipófisis de una mujer ovariectomizada. "La Ginecología", 1907, N.º 2.
**Gentés M. L.** — Extructura de la hojuela yusta nerviosa de la porción glandular de la de la hipófisis. "C. R. Lebdon, de seances de la Soc. de Biología", 23 Enero 1900, LV número 2.
**Gentés** — Sobre las relaciones y la situación del tallo pituitario. "Gazzette hebdomadaire des Sciences Médicale de Bordeaux", 5 Abril 1903, N.º 14, 171.

**Gentes L.** — Extructura del lóbulo nervioso de la hipófisis. "Compt. Rend. de la Soc. de Biolog.", 1903.
**Gentes L.** — Terminaciones nerviosas en la hojuela yustanerviosa de la parte glandular de la hipófisis. "Compt. Rend. Soc. de Biolog.", 1903, 100-336.
**Gentes L.** — Nota sobre la estructura del lóbulo glandular de hipófisis en los peces. "Soc. d'Anat. et de Physiol. de Bordeaux", 7 Diciembre 1903. "Journ. de Medec. de Bordeaux", 28 febrero 1904, 157; in "R. Neurol.", 1904, 1006.
**Gentès** — Las arterias de la hipófisis. "Gaz. hebdomad. des Sc. med. de Bordeaux", 1903, in "Rev. Neurolog.", 1903, 618.
**Gentès** — Extructura del lóbulo glandular de la hipófisis. "Comp. Rend. Soc. de Biolog.", "Réunion Biolog. de Bordeaux", 7 Diciembre 1904.
**Gentés** — Desarrollo y evolución del hipoencéfalo y de la hipófisis de "Torpedo marmorata". "Trav. Labor. Soc. Sc. Arcachon", 1907.
**Gentés** — Investigaciones sobre la hipófisis y el saco vascular de los vertebrados. "Trav. labor. Soc. Sc. Arcachon", 1907.
**Gentés L.** — Lóbulo nervioso de la hipófisis y saco vascular. "Reunión Biologique de Bordeaux", del 5 de Marzo 1907. "Compt. Rend. de la Soc. de Biolog.", 1907.
**Gentés L.** — La glándula infundibular de los vertebrados. "C. R. Soc. de Biolog.", 1907, LXIII, 2, 122.
**Gentés L.** — La hipófisis de los vertebrados. "Reunión Biologique de Bordeaux", 2 de Julio 1907. "Compt. Rend. Soc. de Biolog.", 1907.
**Gentés** — "C. R. du IX Congrés de l'Association des Anatomistes de Lille", 1907; cit. en "Trabaj. del labor. de investig. Biol.", Madrid, 1912, X, 153.
**Gentés L.** — Los lóbulos laterales de la hipófisis de Torpedo marmorata Risso. "C. R. Soc. de Biolog.", 1908.
**Gentés L.** — Desarrollo y evolución del saco inferior de la hipófisis de Torpedo marmorata Risso. "Compt. Rend. Soc. de Biolog.", 1908, 1072.
**Gentés L.** — Sobre el desarrollo de los lóbulos inferiores de la hipófisis en los selacios. "C. R. Soc. de Biolog.", 1908, 1073.
**George H. T.** — Cuidadosa radiografía de la fosa pituitaria y de los senos esfenoidales. "Radiol. y Electrotherap.", Lond., 1916, XXI, 169.
**Géraudel E. y Renon L.** — (Ver Renon y Géraudel).
**Ghedini G.** — Adiposis no dolorosa. "Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche", 29 Dic., 1907, año XXVIII, N.º 156, 1639.
**Ghedini y Ollino** — Influencia de la situación endócrina sobre la acción de los medicamentos cardiovasculares. "C. R. Soc. de Biologie", 25 Abril 1914, 659.
**Ghedini y Fedelio** — Influencia de la situación endócrina sobre la acción de los medicamentos gastrointestinales. "C. R. Soc. de Biolog.", 1914, 660.
**Giavedoni G. y Ruggieri L. M.** — Investigaciones experimentales y consideraciones sobre la llamada glucosuria hipofisiaria. "Atti d. Accad. Scientífica Veneto-Trentina", 1911, anno II, serie 3.ª, 144.
**Gibson** — (Ver Cunningham, etc.).
(Ver Madill, Smith A. Scheill y Gibson).
**Gibson** — Acromegalia, radiografías. "Acad. de Medec.", 22 mayo 1900 in "R. Neurolog.", 1900, 840.
**Gibson W. S.** — La topografía de la hipófisis. "Quart. Bull. Northwest. Univ. Med. School.", 1910, XII, 16-24 in "Surgery Gynecology and Obstetrics", Agosto 1912, in "Revue Neurolog.", 1911, I, 84.
**Gibson** — Acromegalia parcial con hipertrofía ósea localizada al cráneo y a la cara. "Edinburgh Medic. Journ.", Enero 1911, VI, N.º 1, 54-55.
**Gibson G. A.** — Un caso de acromegalia. "Lancet", 15 Junio 1912, 1614.
**Gibson** — La topografía de la Hypophisis cerebri. "Surgery, Gynecology and Obstetrics", (Chicago, U. S. A.), Agosto 1912, XV, N.º 2.
**Gierke y Berblinger** — (Ver Berblinger y Gierke).
**Gierke E.** — Hipófisis y epífisis en la diabetes insípida. "Verhan. deuts. path. Ges." 1914, XVII, 200. Cit. por Motzfeldt K. "The Journ. Exp. Med.", 1917, XXV, N.º 1, 153.
**Giffard G. G.** — El uso del extracto pituitario en obstretricia. "Indian Med. Gazette", 1916, LI, 84-85 in "Physiol. Abstracts", Julio 1916, I, N.º 4, 167.
**Gil R.** — Alteraciones oculares en los tumores hipofisiarios. "Tesis de Buenos Aires", 1914.
**Gilbert A. y Carnot P.** — (Ver Carnot y Gilbert).
**Gilbert, Garnier y Poupinel** — Estudio de un caso de acromegalia con ayuda de los rayos de Rontgen. "Soc. de Biologie", 20 Enero 1898.
**Gilbert Ballet y Laignel Lavastine** — Nota sobre la hiperplasia de las glándulas a secreción interna en la acromegalia. "Soc. de Neurol.", 9 Julio 1904. "Revue Neurolog.", 1904, 793.
**Gilbert Ballet** — Sobre un caso de asociación de gigantismo y de bocio exoftálmico. "Soc. de Neurol.", 12 Enero 1905. "Revue Neurol.", 1905, 131.
**Gilbert Ballet y Laignel Lavastine** — Un caso de acromegalia con lesiones hiperplásicas del cuerpo pituitario, del cuerpo tiroides y de las cápsulas suprarrenales. "Nouvelle Iconog. de la Salpetriére", Abril 1905, 176.
**Gilbert Ballet y Laignel Lavastine** — Nota anatomo clínica sobre un caso de acromegalia. XXI Congreso de alienistas y neurolagistas. "Presse Medic.., 9 Agosto 1911, N.º 63, 654.
**Gilbert Ballet y Laignel Lavastine** — Nuevo caso de acromegalia con autopsia. "L'Encéphale", 10 Enero 1912, año VII, N.º 1, 1-5.
**Gilbert Ballet y Laignel Lavastine** — Diabetes magra por esclerosis atrófica del pancreas. "XII Congreso Francés de Medic.", Lyon 22-25 Octubre 1911; in "Presse Médicale", 13 Enero 1912, N.º 4, 33.
**Gilford y Cunningham** — (Ver Cunningham, etc.)
**Ginenewicz A. M.** — El empleo de la pituitrina en obstetricia. "Berichte aus gynak. Gesellsch, in Z. f. Gynak", 1912, N.º 13, 396.
**Ginenewicz A.** — Observaciones clínicas sobre la acción de la pituitrina en Obstetricia. "Russky Vratch", 1912, N.º 1, in "Münch. Med. Woch.", 1912, 2526.
**Ginsburg, Tumpowsky y Hamburger** — Contribución a la fisiología del estómago. Las más nuevas interpretaciones sobre las úlceras del estómago. "Journ. of Americ. Med. Assoc.", 30 Septiembre 1916, N.º 14, 990.
**Giordani** — Diagnóstico de los tumores de la hipófisis. "Tesis de París", 1906.
**Giordano.** — "Compendio de Cirujía operatoria italiana", 1897, II, 100.
**Giorgi G.** — Ovario e hipófisis y función del cuerpo amarillo. "La Ginecologia", 1906, N.º 23.
**Giorgi G.** — Alteraciones de la hipófisis de una mujer ovariectomizada. "La Ginecología", 1907, N.º 2.
**Girardi** — La hipófisis cerebral. "Il Morgagni", 26 Abril 1913.
**Githens y Meltzer** — Influencia de la pituitrina y adrenalina sobre la pupila de los conejos normales y gangliectomizados. "Scientific Proc. of the American Society for Pharmac. and Exper. Therap., 8 annual Meeting", "The Journal of Pharm. and. Exp. Therap.", 1917, IX, 6, 360.
**Giusti** — (Ver Houssay, Giusti y Lahille).
— (Ver Houssay y Giusti).

— (Ver Houssay, Giusti y Accame E.)
— (Ver Houssay, Giusti y Maag.)
**Giusti L.** — Influencia de los extractos de órganos sobre la secreción láctea. "Revista Zootécnica", 1913, año V, N.º 49.
**Gladstone R. y Cunningham, etc.** — (Ver Cunningham, etc.)
**Glass R. L.** — Contracciones del útero después de la pituitrina. "Brit. med. Journ.", 1914, Julio 11, in "Zentr. f. Gynak.", 1915, I, 14.
**Gley** — Nota sobre las funciones de la tiroides en el conejo y el perro. "Soc. de Biolog.", 12 Diciembre 1891.
**Gley** — Investigaciones sobre las funciones de la tiroides. "Arch. de Phys. norm. et Path.", 1892, 311. "Soc. de Biolog.", 1894, 1896, 1898.
**Gley y Quinquand** — Acción del extracto tiróideo y de los extractos de órganos en general sobre la secreción suprarrenal. "Arch. Int. de Physiol.", 1914, XIV, 152.
**Glinsky L. K.** — Hypophysis cerebri en general y especialmente durante el embarazo. "Nowiny lek.", 1913, N.º 59; in "Zentralb. f. Gynak.", 1914, 111.
**Godart Danhieux** — Un caso de acromegalia frustra. "La Policlinique" (Bruxelles), 15 Junio 1912, XX, N.º 12.
**Godlee** — Un caso de acromegalia. "British Medical Journal", 1888.
**Godler y Rickman** — (Ver Rickman y Godler).
**Goebel** — Pituglandol Roche como ocitócico. "Münch. Med. Woch.", 1912, N.º 30, 1669.
**Goetsch** — (Ver Cushing H. y Goetsch E.)
— (Ver Dandy y Goetsch).
**Goetsch** — La influencia de la pituitaria sobre el desarrollo sexual de crecimiento. "Buletin of the Johns Hopkrins Hospital", Febrero 1916, XXVII, N.º 300, 29-49; in "Physiol. Abstracts", 1916, I, N.º 2. 57.
**Goetsch E.** — Relación de la glándula pituitaria con los órganos generativos femeninos. "Surgery, Gynecolog. and Obstet.", 1917, XXV, N.º. 3, 229, in "Endocrinology", I, N.º 4.
**Goette** — El desarrollo del renacuajo. "Leipzig", 1875.
**Goette** — Sobre el origen y la homología de la hipófisis. "Zoologischer Anzeiger", 1883, N.º 142, 344.
**Goldscheiger:** disc. — Acromegalia. "Sociedad Hufeland" (Berlín), 9 Febrero 1911, "Berliner Klin. Woch.", 15 Marzo 1911, XLVIII, N.º 11.
**Goldstein K.** — Meningitis serosa con el cuadro de una afección hipofisiaria. "Arch. f. Psychiatrie", 1910, XLVII, 126.
**Goldstein K.** — Un caso de insuficiencia pluriglandular. "Deutsch. Arch. f. Klin. Mediz.", 1910, XCVIII, 277.
**Goldstein K.** — Un caso de acromegalia después de la castración en una mujer adulta. "Münch. Med. Woch." 8 Abril 1913, LX, N.º 14, 757, 760; in "Presse Médic.", 1913, N.º 51.
**Goldstein K.** — Sobre eunucoide. "Arch. für Psychiatrie", 1914, LIII, 649.
**Goldstein M.** — Adenocarcinoma de la hipófisis y parálisis progresiva. "Arch. für Psychiatrie und Nerven krankheiten", 1914, LIV,, fsc. 1, in "Munch. Med. Wochh.", 1914, N.º 20, 1131.
**Golla F.** — Los usos médicos de la sustancia presora del cuerpo pituitario. "The Lancet", 1902.
**Golstein y Parhon** — (Ver Parhon y Golstein).
**González Cepeda** — Historia de un acromegálico. "Revista Balear de Ciencias Médicas", 1892.
**Goñalons P.** — Relación de la glándula hipofisiaria con la colesterinemia. "La Semana Médica", 26 Octubre 1916, N.º 43, 408.
**Gordinier** — Dos casos de acromegalia. "Medic. News", 7 Septiembre 1895, 263; in "Revue Neurolog.", 1895, 662.
**Gordon** — Adiposidad cerebral en sus relaciones con los tumores de la hipófisis. "The Journ. of the Amer. Medic. Assoc.", 20 Julio 1912, LVIII, N.º 3, 171. "Klin. Therap. Woch.", Berlín, 4 nov. 1912, XX, 45.
**Gordon Browin** — Acromegalia. "British Med. Journ.", 1892.
**Gordon Holmes** — Tumor hipofisiario con acromegalia. "Proceed. of the Royal Soc. of Med. of London", 1913, VI, N.º 2. "Neurol. and Opht. Section", 5 marzo 1913, 10.
**Goris** — Intervención sobre la hipófisis por tumor de la silla con síntomas acromegálicos. "Acad. Royale de Medec. de Belgique", 27 Janvier 1912; in "Presse Médic.", 4 Mayo 1912, N.º 37, 399.
**Goronowitsch N.** — El cerebro y los nervios craneanos de "Acipenser ruthenus". "Morph. Jahrbuch", Bd. XVIII, 1883.
**Cosline H. J.** — Contribución al conocimiento del complejo sintomático asociado con tumores interpedunculares. "Journ. Nerv. and Ment. Dis.,", 1917, XLV, 337. Cit. "Endocrinol." 1917, I, número 3, 371.
**Gottfried S.** — Extracto de hipófisis como ocitócico. — "Zentral. f. Gynak.", 1914, N.º 14. año 35, 52-43.
**Gotzl y Erdheim** — Sobre casuística de perturbaciones tróficas por tumores cerebrales. "Zeitsch. f. Heilk.", 1905.
**Gougerot y Claude** — (Ver Claude y Gougerot).
**Gouraud** — Un caso de acromegalia. "Bull. de la Soc. Med. des Hopit.", París, 1889.
**Gozzi G.** — (Pavía) Castración y tiroparatiroidectomía. "Gaz. Med. Italiana", 23 Enero 1913, N.º 4, 31-35.
**Graehl** — Sobre las relaciones de la acromegalia y tumores hipofisiarios. "Tesis München", 1903.
**Grafenberg, Hofbauer, Heimann, Zinsser, Schafer, Mackenrodt, Sadewasser, Strassmann** — (Ver Hofbauer, etc.)
**Grafts L. M.** — Influencia de las glándulas a secreción interna sobre el metabolismo. "The Journ. of the Americ. Medic. Assoc.", 18 Enero 1908, L. N.º 3, 193; in "Revue Neurol.", 1909, 724.
**Graham** — Dos casos de acromegalia. "Médic. News", 1890.
**Graham C. I.** — Quiste de la fosa pituitaria. Operación por vía nasal. "Proceed. of the Royal Soc. of Med. of London", 1913, VI, N.º 4, sec. "Laringología" 7 Marzo 1913, 61.
**Graham E. A.** — Un caso de diabetes insípida como cecuela de una herida de bala en la cabeza. "Ann. Surg.", 1917, LXVI, 529; in "Physiol. Abstr.", Abril 1918, III, 24.
**Grahaud E.** — El sindrome hipofisiario adiposo genital. "Tesis de París", 2 Marzo 1910, N.º 193, 115.
**Grainger Stewart T. y Rulson James R.** — Tumor hipofisiario. Tipo Lorain: pequeño cuerpo de adulto con paro de desarrollo sexual, pero sin adiposidad, insuficiencia del lóbulo anterior. "Proced. of the Royal Soc. of Med. of London", 1913, VI, N.º 7; sect. "Neurol. and Opht.", 5 Marzo, 22.
**Grainger Stewart T. y Brewerton E.** — Tumor hipofisiario con síntomas de insuficiencia de la función del lóbulo posterior. "Proceed. of the Royal Soc. of Med. of London", 1913, VI, N.º 7; "Sect. Neurol. and Opht.", 5 Marzo, 23.
**Grainger, Stewart J. y Parsons H.** — Tumor hipofisiario. "Proceed. of the Royal Soc. of Med. of London", 1913, VI. N.º 7; "Sect. Neurolog. and Opht.", 5 Marzo, 20.
**Gramegna A.** — Un caso de acromegalia tratado por la radioterapia. "Revue Neurol.", 15 Enero 1909, 15. "Semaine Med.", 3 Enero 1909.

**Grasset J.** — "Tratado de fisiopatolcgía clínica", 1910, I.
**Graul G.** — Sobre un caso de diabetes insípida tratado con éxito por hipofisina Hochst. "Deutsche Mediz. Woch.", 1915, N.º 37, 1095.
**Green E. M.** — Presión sanguínea y temperatura superficial en el shock. "Lancet", 1917, II, 456. "Deutsche Mediz. Woch.", 1915, N.º 37, 1095.
**Greenfield** — Un caso clínico de tumor pituitario. "British Médical Journ.", 1902.
**Grellier** — El aparato circulatorio en el curso de la acromegalia. "Tesis de París", 1914.
**Grenet H. y Tanon L.** — Acromegalia y diabetes. "Revue Neurolog.", 1907, 84.
**Griffon y Chauffard** — (Ver Chauffard y Griffon).
**Grignola, Valobra y Ponzio** — (Ver Valobra, etc.)
**Grinker y Kanavel** — (Ver Kanavel y Grinker).
**Grinker Julius** — Demostración de un spécimen de tumor de la hipófisis. "The Journ. of Nervous and Mental Disease", 1911, N.º 5, 298. "R. Neurol.", 1911, 2, 673.
**Grinker** — Tumor hipofisiario en un caso de acromegalia. "The Journ. of the Amer. Med. Assoc.", 26 Julio 1913, LXI, N.º 4, 235. "R. Neurolog.", 1913, 2, 439.
**Grocco** — De un caso de acromegalia. "Riv. Gener. Italiana", Pisa, 1891.
**Gron Kr.** — Mixedema e hipertrofía de la hipófisis cerebral. "Norks magazin f. Loegevidensk", 1894, 7-34, in "Revue Neurolog.", 1895, 15.
**Grosrenor W.** — Ruptura del útero después del uso de Pituitrina. "Surgery, Gynecol. and Obstetr.", 1917, XXV, N.º 2, 221; in "Bol. del Consej. Nal. de Hig. de Montevideo", 1918, XII, N.º 141, 409.
**Gross E.** — Tres casos de acromegalia con demostración radiográfica de modificaciones en la silla turca. "Tesis Konigsberg", 1911.
**Grosz S. y Tandler J.** — (Ver Tandler y Grosz).
**Grote L. R.** — Sobre la función del riñón en la diabetes insípida. "Deutsch. Arch. Klin. Med.", 1917, CXXII, 223-240, in "Physiol. Abstracts", Nov.-Dic., 1917, II, Nos. 8-9, 495.
**Grove** — Acromegalia y bocio. "Bull. of the Johns Hopkins Hospital", Septiembre 1910, XXI, N.º 234.
**Gruber W.** — Sobre el canal anormal basilar mediano del hueso occipital en el hombre. "Mémoires de l'Acad. Imp. des Sciences de St. Petersbourg", 1880, serie 7, XXVII, N.º 9.
**Gruber C. M.** — (Ver Cannon W. B. y Gruber C. M.)
**Grumann** — Casuística de la acción de la pituitrina. "Münch .Mediz. Woch.", 1913, 1436.
**Grunbaum A. S. y Grunbeaum H. C.** — Algunos puntos referentes a la extructura y funciones de la glándula pituitaria en el hombre. "Journ. of Physiolog.", 1911, XLII, Cit. "Zentralbl. f. Physiol.", 1911, XXV, 686.
**Grunbaum** — Ulteriores experiencias sobre la acción de los extractos hipofisiarios en obstetricia. "Münch. Mediz. Woch.", Septiembre 1912, N.º 38, 2048; in "Presse Med.", 9 Enero 1913.
**Grundmann** — Sobre una nueva teoría de la diabetes insípida. "Berlin, Klin. Woch.",, 1917, 54, 743-747; in "Physiol. Abstracts", Enero 1918, II, N.º 10, 596.
**Grünwald** — Tumor hipofisiario con hidrorrea nasal. "Soc. de Medic. de Munich", 24 Mayo 1911. "Münchener Medizinische Woch.", 1911, LVIII, N.º 36, 1940.
**Grüter** — Tumor hipofisiario y acromegalia. "Soc. de Medic. de Greifswald", 5 Noviembre 1910. "Deutsche Mediz. Woch.", 9 Febrero 1911, XXXVII, N.º 6, 286-287.
**Grüter** — Tumor de la hipófisis con distrofia adiposo genital. "Artzlicher Verein Marburg", 19 Diciembre 1914; in "Münch. Med. Woch.", 9 Febrero 1915, N.º 6, 199.
**Grydl J.** — Pituitrina en un ocitócico. "Zentr. für Gynak.", 1914, N.º 21, 784.
**Guardado I.** — Trastornos hipofisiarios en Ginecología. "Soc. de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires", 31 Octubre 1917, en "Revista Argentina de Obstetricia y Ginecología", 1917, I, N.º 5, 341. "Rev. de la Asoc. Med. Arg.", 1918, XXVIII, N.º 60, 256.
**Gubler R.** — Un caso de acromegalia aguda maligna. "Correspondenz-Blatt f. Schweizer-Aertze", 1900, 761; in "Revue Neurolog.", 1901, 547.
**Gudernatsch J. F.** — Experimentos de alimentación de renacuajos. Influencia de los órganos específicos dados como alimentos sobre el crecimiento y diferenciación. Contribución al conocimiento de los órganos con secreciones internas. "Archiv für Entwicklungsmech", 1912, XXXV, 457.
**Guerri** — Investigaciones sobre la bolsa de Rathke y la bolsa de Seesel en los pájaros. "Annali della Fac. di Medic. di Perugia", 1900, XII, 1-2, 10.
**Guerrini G.** — Sobre la función de la hipófisis. "Lo Sperimentale", 1904, LVIII, 837, 882.
**Guerrini** — De una hipertrofía secundaria experimental de la hipófisis. "Riv. di Patholog. nerv. e mentale", Noviembre 1904, 513-530. "Arch. Ital. de Biolog.", 10 Mayo 1905; in "R. Neurolog.", 1905, 303.
**Guerrini G.** — De algunas recientes investigaciones sobre la función de la hipófisis. "Arch. di Fisiolog.", 1905, 348-386.
**Guerrini** — Sobre la función de la hipófisis. "Centralbl, f, Allgem. Path. und path. Anat.", 15 Marzo 1905.
**Guerrini G.** — Hipófisis y patología del recambio. "Il Tommasi", 1906, N.º 8.
**Guerrini** — Sobre las modificaciones finas de extructura de algunos órganos en el curso de la fatiga (hígado, riñón, hipófisis, cápsula suprar.) "Arch. Ital. de Biol.", 1908.
**Guesnard** — "Journ. hebdom. du Progrés des Sc. Med.", 1836, 271.
**Guggenheim** — Contribución al conocimiento de la acción de los extractos de hipófisis. (Pituglandol), "Med. Klin.", 1913, N.º 19 in "Zentralbl. f, Gyn.", 1913, N.º 30, 1138.
**Guggenheim M.** — Contribución al conocimiento del principio activo de la hipófisis. "Biochemische Zeitschrift", 1914, LXXVII, 388; ver pág. 504, una aclaración.
**Guggenheim** — Acción de la Bimidazoletilamina (Imido Roche) sobre el útero humano. "Zentr. f. Gynak.", 1914, N.º 22, 825.
**Guggenheim M.** — El principio activo de la Pituitaria. "Biochem Zeitsch.", 1917, LXXXI, 274-277, in "Physiolog. Abstracts", Nov.-Dic. 1917, II, Nos. 8 y 9, 517.
**Guggenheimer H.** — Sobre eunucoide. "Deutsche Arch. f. Klin. Mediz.", 1912, CVII, 519.
**Guggisberg, Thelin** (relatores), **Walthard, Fellenberg, Labhardt, La Nicca, Wormser, Guggisberg** (Discusión) — Relato sobre ocitócicos. "Berichte aus gynakologischen Gesslschaften, — Zentr. für Gynak" 1914, 1394, N.º 45.
**Guillain y Alquier** — (Ver Alquier y Guillain).
**Guinon G.** — La acromegalia. Revista General. "Gaz. des Hop.", 9 Noviembre 1889.
**Guizé y Hesse** — Tumor de la hipófisis. "Soc. de los Med. del Hosp. Obouchoff de San Petersburgo", 18 Septiembre 1909. "Roussky Vracht", 12 Noviembre 1910, IX, N.º 46, 1770, 1785.
**Hackett G. S., Rogers J. Rahe J. M. y Fawcett** — (Ver Rogers, etc.).
**Guizzeti P.** — Formación de masas de epitelio pavimentoso en el lóbulo anterior hipofisiario. "British Med. Journ.", 16 Abril 1913, I, 383.
**Gunn J. A.** — Acción de algunas drogas sobre el útero humano aislado. "Proc. Roy. Soc.", 1914, LXXXVII, serie B, 551-556.
**Gunn J. A. y Gunn J. W. C.** — Acción de ciertas drogas sobre el útero del cobayo y de la rata. "Journ. of Pharm. and Exper. Therap.", 1913-14, V, 527.
**Gunnar K.** — Extructura histológica del adenoma de la hipófisis y su relación con la acromegalia. "Hygiea", 1916, LXXVIII, 609.
**Guseff W.** — Extractos hipofisiarios como ocitócicos. "Journ. für Geburtshilfe u Fraunk.", Noviembre 1912; in "Zeit. für Gynak.", 1913, N.º 1, 43.

**Gussew W.** — La pituitrina en Obstetricia. "Zentr. f. Gynak.", 1912, N.° 52, 1754.
**Gut** — Contribución a la casuística de los tumores hipofisiarios. "Tesis Zurich", 1899.
**Gy y Bauer** — (Ver Bauer y Gy).

**Haberfeld W.** — La hipófisis faríngea, otros resíduos hipofisiarios y su significado en patología. "Ziegler's Beitrage", 1909, XLVI, 133.
**Haberfeld W.** — La patología del canal craneo-faríngeo. "Frankf. Zeit. f. Pathol.", 1910, VI, fsc. 1.
**Haberfeld W.** — Contribución a la histología del lóbulo posterior de la hipófisis. "Anat. Anzeiger", 1910, XXXV.
**Hackett G. S., Rogers J. Rahe J. M. y Faucett** — (Ver Rogers, etc.)
**Hadden W. B. y Blaance Ch.** — Un caso de hipertrofía de los tejidos subcutáneos de la cara, manos y pies. "Clin. Soc. Transactions", XVIII.
**Hadden W. B. y Balance Ch.** — Un caso de acromegalia. "Clin. Soc. Transactions", 13 Abril 1888, XXI.
**Haeberle** (Wurtzbourg) disc: Seitz — "Frankische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauen Klinik-Sitzung", Noviembre 1911.
**Haenel Hans** — Patología de la hipófisis. "Ges. für Natur. und Heilkunde zu Dresden", 1.° Marzo 1913; in "Munch. Med. Woch.", 1913, 1172.
**Hagenbach** — Fisiología y Patología de la hipófisis. "Sammlung Klinischer Vortrage", 1911, N.° 637. "Chirurgie", N.° 178.
**Hager G.** — Pituitrina como medicamento para interrumpir el embarazo. "Zentr. f. Gynak.", 1912, N.° 10, 304.
**Haguenau y Sicard** — (Ver Sicard y Haguenau).
**Hahl C.** — La utilidad de la Pituitrina en obstetricia. "Fiuska Lakaresalls Kapets Handlinger"; in "British Med. Journ.", 16 Diciembre 1911, "Epitome of current Medic. Literature', N.° 358.
**Halberstadt y Cestán** — (Ver Cestán y Halberstadt).
**Hald P. T.** — Hipófisis cerebral y las afecciones de la misma. "Ugeskrift for Laeger", (dinamarqués), 1910, 885.
**Haller** — Investigaciones sobre la hipófisis y el órgano infundibular. "Morphologisches Jahrbuch", 1896, XXV, 531.
**Haller B.** — Sobre la hipófisis de los placentados inferiores. "Arch. f. Mikrosk. Anatom.", 1909, 74.
**Haller** — Sobre la Ontogenia del saco vascular y de la hipófisis de los mamíferos. "Anat. Anzeiger", 1910, XXXVII.
**Hallez y Duhot** — (Ver Duhot y Hallez).
**Halliburton W. D. y Dixon W. E.** — (Ver Dixon y Halliburton).
**Halliburton W. D., Candler J. P. y Sikes A. W.** — El cuerpo pituitario humano. "Quartely Journ. of Exper Phys.", 1909. II, N.° 3, 229-242. "Proc. Physiol. Soc.," 1909, XXXVII.
**Hallion L. y Bensaude R.** — (Ver Bensaude y Hallion).
— (Ver Hallion y Alquier).
**Hallion y Carrion** — Sobre el ensayo experimental del extracto opoterápico de hipófisis. "Bull. Gen. de Thérap.", 13 Marzo 1907, 459.
**Hallion y Alquier** — Modificaciones histológicas de las glándulas a secreción interna por ingestión prolongada de extracto de hipófisis. "C. R. Soc. de Biolog.", 4 de Julio 1908. LXV, 5-7.
**Hallion L. y Alquier L.** — Osteomalacia en dos conejos sometidos a la ingestión de polvo total de hipófisis durante 2 años. "Revue Neurolog.", sesión del 9 de Mayo 1912, 730.
**Hallion** — La práctica de la opoterapía. "París", 1912, Masson edit.
**Hallion** — Sobre la diminución de la presión sanguínea pulmonar determinada por el extracto retropituitario. "La Presse Médicale", miércoles 8 de Abril 1914, 269.
**Halloway y De Schweinitz** — (Ver Schweinitz y Halloway).
**Halpenny Jasper** — Las relaciones entre la tiroide y las paratiroides. "Surgery, Gynecology and Obstetrics", Mayo 1910, 476-484.
**Halstead A. E.** — Tratamiento operatorio de la hipófisis. "Trans. of. the Americ. Surg. Assoc., Annals Surgery", 1910, LII, 2, 120.
**Halstead** — Nota sobre el tratamiento operatorio de los tumores de la hipófisis. "Surgery, Gynecol. and Obstetrics", 1910, N. 5, 37
**Halstead, Mixter, Harvey Cushing** — Cirujía de la hipófisis. "Assoc. Amer. de Cirujía. Tr. Am. Surg. Ass.", 1911, XXVIII, 7393, in "Semana Médica" 1910.
**Hamat N. y Carlanopol G.** — Efectos de la hipofisectomía sobre el pulso, la respiración y la temperatura. "Annales de Biolog.", 1911, 1, fs c.3-4, 386.
**Hamburger, Ginsburg y Tumpowsky** — (Ver Ginsburg, etc.).
**Hamburger W. W.** — La acción de las inyecciones intravenesosas de extractos glandulares y otras substancias sobre la presión sanguínea. "Amer. Journ. of Physiol.", 1904, II, 286.
**Hamburger W. W.** — La acción de los extractos de lóbuloanterior de la glándula pituitaria sobre la presión sanguínea. "Transactions of the Chicago Patholog. Society", 1910, VIII, 32-34. "Americ. Journ. of Physiol.", 1910, XXVI, 178-180.
**Hamilton H. C. y Rowe L. W.** — Titulación pituitaria. "Journ. Lab. and Clin. Med.", St. Louis, 1916, II, 120, 129, in "Physiolog. Abstracts", Febrero 1917, I, N. 11, 538, in Endocrinology" I, N. 4, 506.
**Hamm A.** — Extracto de hipófisis como medicamento obstétrico en el parto normal y anticipado. "Munch Med. Woch", Enero 1912, N. 2, 77.
**Hammond J** — El efecto del extracto pituitario sobre la secreción de la leche. "Quartely Journ. of Exper. Physiol.", 17 Diciembre 1912 VI, 311, 338.
**Hanau** — Sobre un caso de acromegalia aguda maligna. "Corrispondenzblatt fur Schewrez Aerzte, 1900.
**Hancock** — Neoplasma pituitario con síntomas oculares en un chico. "British Medic. Journal", 1909, 537.
**Handelsmann y Horsley V.** — Nota preliminar sobre investigaciones experimentales sobre la hipófisis. "British Medic. Journal", 1911, II, 1150.
**Handford** — Gran tumor del cuerpo pituitario, "Brain", 1892.
**Hannover** — Investigaciones microscópicas sobre el sistema nervioso, 1844, 26.
**Hansemann** — Sobre acromegalia. "Berlin. Klin. Woch", 1897, N. 20, 417.
**Harbitz F.** — Svulster i Hypoplysen og akromegali. "Norsk. Magazin for Laegevidenskaben"1908, N. 8.
**Harbitz** — Acromegalia y hemiatrofia facial. "Central f. Pathol. Anatomie", 1911, XXII, N. 18, 1801.
**Hardoy P. J.** — Contribución al estudio de la atonía muscular congénita. "Tesis Bs. As." de 1912.
**Hare** — Un caso de acromegalia. "Med. News. Philadelphia", 1892.
**Harlow Brooks** — "New York Med. Journ.", 1897, I, 418.
**Harms** — Sobre tumores hipofisiarios. "Deutsche Zeitschr. fur Nervenheilkunde", LI, fsc. 3-6.

**Harris y Graham** — Un caso de tumor pituitario con decompresión de la silla turca. "The Lancet", 1.º Noviembre 1913, XXII, 1251.
**Harter** — (Ver Bernheim y Harter). —(Ver Parisot y Harter).
**Hartwell** — La Hypophisis cerebri. "The Boston Medical and Surgical Journal", 23 Junio 1910, CLII,, N. 25 y CLXII, 861-867.
**Harvey F. W.** — Preparados pituitarios en condiciones postoperatorias. "Med. Record", 1914. LXXX V, N.º 12, 525. In "Zentralbl. f. Gynak", 1914, N.º 25, 928.
**Hascovek Z.** — Nota sobre la acromegalia. "Revue de Médecine", 1893, 237, in "Revue Neurolog.", 1893, 327.
**Hauch E. y Meyer L.** — La pituitrina como remedio ecbólico especialmente en el tratamiento de la placenta previa. "Archiv. mensuelle d'Obstetr. et de Gynecolog.", Octubre 1912.
**Hauch E. y Meyer L.** — Pituitrina como ecbólico. "Hospitalistende", 1912, N.º 12 y en "Munch. Med. Woch.", 1912, 2184.
**Haushalter y Spillman** — (Ver Spillman y Haushalter).
**Haushalter y Lucien M.** — Poliuria simple y tubérculo de la hipófisis. "Revue Neurolog.", 15 Enero 1908, N. 1, 1-6.
**Hawk, Bergeim y Stewart** — (Ver Bergeim, etc.).
**Hay J.** — Caso de tumor de la hipófisis cerebral. "Liverpool Med. Chir. Journal", 1911.
**Hayashi** — Estudio anatómico de un caso de tumores de la hipófisis. "Arch. fur Psychiatrie u Vervenkrask", 1910, XLVII, fsc. 1, 49. "Revue Neurolog.", 1911, II, 23.
**Hecht d'Orsay** — Un teratoma de la hipófisis. "Journ. Amer. Med. Assoc.", 1909, LIII, 1001-1005.
**Hecth d'Orsay** — Caso de enfermedad hipofisiaria con manifestaciones acromegálicas e infantilismo sexual. "Journ. nerv. ment. Diseas.", 1910, XXXVII, 386-388.
**Hecht D'Orsay** — Caso de dispituitarismo. "Chicago Neurological Society", 23 Marzo 1911. "The Journ. of Nervous and Mental Diseases", 1911, N. 7, 428.
**Hecht D'Orsay y Herzog M.** — Observaciones sobre la hipófisis. Consideraciones sobre las tumores de la hipófisis y relato de un caso. "The Journ. of Nervous and Mental Diseases" 1909, XXXVI, 641-666. "Revue Neurolog.", 1910, 644.
**Hecht .A F. y Nadel V.** — Investigaciones experimentales sobre la acción de los extractos hipofisiarios con ayuda de la electrocardiografia. "Wiener Klin. Woch.", 1913, N. 47.
**Heckel** — Grandes y pequeñas obesidades. París 1911.
**Hedbom C.** — Sobre la acción de diferentes substancias sobre el corazón aislado de los mamíferos. "Skan. Arch. fur Physiolog.", 1898, VIII, 147.
**Hegler** — Hipotermia en afecciones hipofisiarias. "Biologische Abteilung des Artzlichen Vereins in Hamburg", 10 Marzo 1914; in "Munch. Med. Woch.", 1914, N.º 16, 900.
**Heildelberg, Pittenger y Vanderkleed** — Acción sobre el útero en animales. "Journ. Amer. Pharm. Ass.", Columbus 1914; cit. por referencias.
**Heidkampf** — Sobre la tuberculosis de la hipófisis. "Virchows Arch.", Diciembre 1912, CCX, N. 3.
**Heil K.** — Sobre una no deseada acción de los extractos hipofisiarios sobre el útero en parto. "Munch. Med. Woch.", 1912, 2581.
**Heilbronn** — Sobre acción del extracto hipofisiario en el parto. "Munch. Med. Woch." 15 Octubre 1912 N. 42, 2279.
**Heilporn** — Un caso de acromegalia. "Crompt. Rend. du 1er. Congrés Belge de Neurologie", Lieja 1905.
**Heimann, Hofbauer, Zinsser, Schafer, Mackenrodt, Sadewasser, Grafenberg, Strasmann** — (Ver Hofbauer, etc.).
**Heinicke Grosschwejdnitz** — Contribución a la casuística de la acromemegalia. "Arch. fur Psychiatr. u. Nervenkr", 1913, LI.
**Heinricius G.** — La operación cesárea conservadora transperitoneal. "Archiv. Mensuelles d'Obstetr. et de Gynecolog." ,Mayo 1912.
**Hell L. y Herff O.** — (Ver Herff y Hell).
**Hell L.** — Empleo de la pituitrina en el aborto. "Munch. Med. Woch.", 1911, N. 50.
**Hendley J. A.** — Pituitrina en el parto. "British Medic. Journ.'", 1914.
**Hengge** — Extracto hipofisiario y sueño crepuscular en obstetricia. "Monatschrift fur Geburtshilfe und Gynakologie", 5 Noviembre 1912, XXXVI, fsc. 5, 589-606. "Soc. Bávara de Obst. y Gynecol. (Munich)", 7 Julio 1912. In "Munch. Med. Woch", 1912, 1932.
**Henle** — Sobre el tejido de la suprarrenal y de la hipófisis. "Zeitschr. f. rat. Medizin" 1865.
**Henrich** — Un caso de acromegalia. "Tesis Bonn", 1906.
**Henrot** — Hipertrofia general progresiva. "Notes de Cliniques Médicales (Reims)", 1877, 56.
**Henrot** — De las lesiones anatómicas y de la naturaleza del mixedema "Reims" 1882. "Compt. Rend. de l'Assoc. française pour l'avancement des sciences", Paris 1882.
**Henton White** — Laktagol y pituitrina durante la lactación, "Zentr. fur Gynak", 1914, N. 10, 392.
**Herbert y Fisher J.** — (Ver Fisher y Herbert).
**Hercod** — "La Presse Medic. d'Egypte", 15 Noviembre 1911.
**Hercoq G.** — De la medicación hipofisiaria. "Presse Médicale", 23 Setiembre 1911, N. 76.
**Herff O. y Hell L.** — Secacornina. "Arch. f. Gynak", Aft 3, 1912. XCVII, in "Zentr. f. Gynak", 1912, N. 38, 1249.
**Herff O. y Hell L.** — Secacornina o pituitrina en el parto. "Munch. Med. Woch". 1912, N. 3, 132.
**Herldlicka** — Dimensiones de la fosa pituitaria normal o silla turca en las razas blanca y negra. "Archiv of Neurolog. and Psycopath.", 1899.
**Herring y Schafer** — (Ver Schafer y Herring).
**Herring T.** — La acción de los extractos pituitarios, sobre el corazón y la circulación en la rana. "The Journ. of. Physiolog.", 1904, XXXI, 428.
**Herring P T** — La acción fisiológica de los extractos del cuerpo pituitario y saco vascular de algunos peces. "Quartely Journ. of exper. Physiol", 1908. I. N.º 2, 187.
**Herring P .T.** — El aspecto histológico del cuerpo pituitario de los mamíferos. "Quart. Journ. of. exp. Physiol.", I, 1908, N.º 2, 121, 191.
**Herring P. T.** — El desarrollo de la pituitaria en los elasmobranquios. "Quartely Journ. of exper. Physiolog." IV, N.º 2.
**Herring P. T.** — El desarrollo de la pituitaria de los mamíferos y su aspecto morfológico. "Quart. Journ. of Exper. Physiolog.", 1908, I. N.º 2, 161.
**Herring P T** — Algunas observaciones sobre la morfología, histología y desarrollo del cuerpo pituitario de los mamíferos. (Comunicación preliminar). "Proceed. of the Physiolog. Society",25 enero 1908, in "Journ. of Physiolog.", 1908, XXXVI, 50-53.
**Herring P T** — Los efectos de la tiroidectomía sobre la hipófisis de los mamíferos. (Nota preliminar). "Quart. Journ. of. Exp. Phys." 1908 I, N. 3, 281, in "Journ. de Phys. et de Patholog. Gen", 1909.
**Herring P. T.** — La apariencia histológica del cuerpo pituitario de los mamíferos. "Quart. Journ. of Exper. Phisiolcgie", 1908, I, 121.

**Herring P T** — Contribución a la fisiología comparada del cuerpo pituitario. "Quart. Journ. of Exp. Physiology", 1908, I, N. 3, 261.
**Herring P T** — Ulteriores observaciones sobre la anatomía y fisiología comparadas del cuerpo pituitario. "Quart. Journ. of Exper. Physiolog.", 15 Febrero, 1913, VI, 73, 108.
**Herring P. T.** — El origen del material activo del lóbulo posterior del cuerpo pituitario. "Quart. Journ. of Exp. Phys.", 1914, VIII, 245.
**Herring P. T.** — La actividad fisiológica de la parte intermedia y parte nerviosa de la hipófisis de buey medidas cuantitativamente. "Quart. Journ. of Exper. Physiolog.", 1914, VIII, 267.
**Herring P. T.** — La acción de la tiroides sobre el crecimiento del cuerpo y organos de la rata blanca. "Quart. Journ. of. Experim. Physiol.", 1917, XI, Nros. 3-4, 231.
**Herrman Ch. (New York** — Lipodistrofia progresiva. "The Arch. of. internal Medicine", 15 Abril 1916, XVII, N. 4, 516, 524.
**Herry** — Extractos de hipófisis y coagulación. "Compt. Rend. de Biologie", 1910 I, 603.
**Hertel** — Relaciones entre acromegalia y enfermedades oculares. "Tesis Jena", 1895. Grafe's Archiv fur Ophtalm.", 1895.
**Hertwig O** — Tratado de embriología. "París", 1900, 511.
**Hertz** — Un caso de rotura uterina después de la administración de la pituitrina. "Zentralbl. für Gynak.", 1913, N.º 20. "La Gynecologie", Abril 1913. In "Clínica Castellana", Julio 1913, 38.
**Herz (Rzeszow)** — Extractos hipofisiarios en placenta previa. "Zentral. fur Gynakolog.", 1913, N. 41.
**Herzberg** — Investigaciones clínicas con las substancias activas aisladas de la hipófisis. "Deutsch. Mediz. Woch.", 1913, N. 5, 207.
**Herzfeld C. A.** — Modernas indicaciones para las operaciones obstétricas. "Wiener Mediz. Woch.", 1912, 173, N. 3.
**Herzog y D'Orsay** — (Ver D'Orsay y Herzog).
**Heslop** — "Dublin Quart. Journ. of Medic. Scienc.", Noviembre 1848.
**Hesse, Guizé y Botvinnik** — (Ver Botvinnik, etc.).
**Heukelom y Siegenbeek** — (Ver Siegenbeek y Heukelom).
**Heuser J.** — Contribución a la casuística de los tumores de la hipófisis. "Virchow' Archiv", 1887, CX, 9.
**Hewit J. A.** — Influencia de la administración de pequeñas cantidades de glándulas tiroides y de lóbulo anterior de la pituitaria. "Quart. Journ. of Exper. Physiol.", 1914, VIII, 113 y 297.
**Hevitt J. A.** — La influencia de la administración de pequeñas cantidades de glándula tiroidea y de lóbulo posterior de la pituitaria sobre el metabolismo. "Quart. Journ. of Exper. Phisiol.", 1914, VIII, N.º 2-3, 113 y 297.
**Hewlett A. W.** — Infantilismo en las enfermedades de la pituitaria. "Arch. of internal Med.", 1912.
**Hewlett** — Efecto del extracto pituitario sobre la forma del pulso de los febricientes. "Proceed. of the Soc. for. exper. Biol. and Med.", Diciembre 1914.
**Hewlett A. W.** — Sonda del pulso de la arteria braquial. La influencia de ciertas drogas. "Arch. int. Med.", 1917, XX, 1-9; in "Physiolog. Abstracts", Octubre 1917, II, N.º 7, 406.
**Heyn** — Contribución al conocimiento del mixedema. "Arch. f. Psychiatrie", 1906, 41.
**Hick P. y Blair Bell"** — (Ver Blair Bell e Hick).
**Hilario José S.** — Tumor de la glándula pituitaria. Relato de un caso de glioma de la hipófisis. "The Philippine Journ. of Science — section B,", "Tropical Medec.", 1913, VIII, 97, 107, in "Rev. Neurolog." 1913.
**Hill** — La fisiología y la patclogía de la circulación cerebral. "Londres" 1899, 77.
**Hill W.** — Tumor hipofisiario. Acromegalia. (Operación nasal, muerte). "British Med. Journ.", 1913, 665.
**Hill W.** — Grueso tumor hipofisiario en un enfermo que murió de hemorragia después de ablación parcial del piso de la silla turca. "Proceed. of the Royal Soc. of Medec. of London", 1913, VI, N. 6. "Laryng. sect.", 7 Marzo 1913, 183. In "Revue Neurolog.", 1913, 2, 440.
**Hill** — Pericondritis acompanándose de estenosis laríngea. Tumor de la hipófisis. "Proceed. of the Royal Soc. of Med. of London", Julio 1913, VI, N. 9, "Laryngol. Sect.", 169-194.
**Hill C. A.** — Extracto de pituitaria en el Shock "Boston Medic. Surg. Journ.". In "Semana Médica", 14 Agosto 1913.
**Hill R. L. y Simpson S.** — Efecto de la inyección intramuscular de extracto pituitario en la secreción de la leche en el hombre. "Amer. Journ. of Physiol.", 1914, XXXV, 361-365.
**Hill R. L. y Simpson S.** — Efecto de la inyección intramuscular de extracto pituitario sobre la secreción en la vaca. "Proc. Soc. Exper. Biolog.", 1914, IX, 82.
**Hill, Simpson y Sutherland** — (Ver Simpson, etc.)
**Hill R. L. y Sutherland Simpson** — Efecto del extracto pituitario sobre la secreción de la leche en la cabra. "Quart. Journ. of Exper. Physiol." 1914, VIII, Nros. 2-3, 103.
**Hilias W. J. y Beaver E. B.** — La pituitrina en un caso obstétrico. "Notas terapéuticase (de Parke Davis Co)", 1914, N. I, 16.
**Hillel** — Las variedades de evolución de la acromegalia. "Mediz. Klin.", 6 Octubre 1913, IX, N. 41.
**Hingston C. A. F.** — Empleo del extracto pituitario en el trabajo en la Maternidad del Hospital Gubernamental de Madras. "Indian Medic. Gazette", 1916, LI, 81.
**Hinsdale G.** — (Filadelphia) Acromegalia "Detroit (U. S. A.)" 1898. "Warren edit. Cit Paulesco".
**Hippel (von)** — Contribución a la casuística de los tumores hipofisiarios. "Virchow's Arch.", 1891, CXXVI, 124.
**Hirsch** — Tumor de la fosa craneana media. "Wiener Klin. Woch.", 1899, N. 10.
**Hirsch** — Tumores de la hipófisis quitados por la vía nasal. "Soc. Imp. Real de los Méd. de Viena" 28 Octubre 1910. "W.Med. Woch." 274, 650, 1694, 2956 etc., 1910.
**Hirsch, Frankl Hochwart, Schuller (disc.)** — Tres casos de tumores de la hipófisis. Wien. Klin. Woch.", 19 Enero 1911, XXIV, N. 3 109-110. In "Journ. de Chir.", 1911, N.º 3, 290. "Soc. Imperioreal de los Médicos de Viena", 13 enero 1911.
**Hirsch** — Tumor hipofisiario extirpado por vía endonasal. "Soc. Imp. Real de Med. de Viena" 3 Noviembre 1911. "W. Klin. Woch.", 9 Noviembre 1911, N. 45.
**Hirsch** — Extirpación de la hipófisis por vía endonasal en un caso de acromegalia (discusión). "Soc. Imp. Real de los Méd. de Viena", 16 Junio. "Wien. Klin. Woch.", 22 Junio, 1911, XXIV, N.º 25.
**Hirsch** — Sobre los procedimientos del tratamiento operatorio de los tumores hipofisiarios por vía endonasal. "Arch. fur Laryngol. und Rhinologie" 1910, XXIV, f. 1, 127-177.
**Hirsch** — El tratamiento operatorio de los tumores hipofisiarios por vía endonasal. "Archiv f. Laryngol, und Rhinologie", 1912, XXV, N.º 3.
**Hirsch** — La Pituitrina en obstetricia. "Münch. Med. Woch.", 1912, N.º 18, 984.

**Hirsch** — Tratamiento operatorio de los tumores de la hipófisis. "Archiv. Intern. de Laryngol., d'Otologie et de Rhinologie", Enero - Febrero 1914, XXXVII, N. 1.
**Hirsch** — Un nuevo método de operación endonasal de los tumores de la hipófisis. "Soc. de los Méd. de Viena", 8 Abril 1910. "Wien. Klin. Woch.", 1909, 473.
**Hirsch O.** — Operación endonasal de la hipófisis. "3er. Congreso Intern. de Laringol", Berlín, 30 Agosto, 2 Setiembre 1911.
**Hirsch O.** (de Viena — La vía endonasal en las intervenciones sobre los tumores de la hipófisis. Relación de 12 casos operados. "Berliner Klin. Woch." 23 Octubre 1911, XLVIII, N.º 43, 1932, 1935.
**Hirsch** — La pituitrina en obstetricia. "Munch. Med. Woch.", 1912, N.º 18, 984.
**Hirsch O.** — El tratamiento operatorio de los tumores de la hipófisis por los métodos endonasales. "Arch. f. Laryngol.", 1912 XXVI, fsc. 3, 529, 686. In "Presse Médic.", 1913, N. 18, 174 .
**Hirsch O.** — Tratamiento quirúrgico de las afecciones del cuerpo pituitario. 'Congreso Internac. de Méd. de Londres", 6-12 Agosto 1913. (Rinología).
**Hirsch O.** — Tratamiento operatorio de los tumores hipofisiarios. "Wiener Mediz. Woch." 1914, N. 34, 1851.
**Hirsch O.** — Tratamiento operatorio de los tumores de la hipófisis. "Munch. Med. Woch." 1914, N. 34, 1852.
**Hirsch Joseph** — Sobre el empleo del extracto de hipófisis en obstetricía y ginecología. "Therap. Monatsh.", Noviembre 1912, XXVI; in "Zentr. f. Gyn.", 1913, N.º 1, 44.
**Hirsch Tabor** — Hipertrofía de la hipófisis y distrofía genital. "Soc. de Médic. de Francfort sobre Main", 1911, 6, III. In "Munch Mediz. Woch", 9 Mayo 1911, LVIII, N. 19, 1047-1048.
**Hirsch Tabor** — Distrofía genital por tumor hipofisiario. "Med. Klin.", 1911, N. 15.
**Hirzel** — Investigaciones sobre las relaciones entre los nervios simpáticos y cerebrales. "Zeitsch. f. Physiol.", 1825, I, 2.
**His** — Anatomía del embrión humano. "Leipzig", 1886.
**His W.** — Morfología cerebral del cerebro. "Arch. f. Anat. und Phys. Anat. Abth", 1892.
**Hitchock Ch. W.** — La hipófisis. "Med. Record". 1911, LXXX, 459-464. In "Revue Neurolog.", 1912, I, 176.
**Hiava** — Tumor de la hipófisis. "Soc. de los Méd. Tchecos de Praga", 12 Marzo 1894, "Revue Neurolog.", 1894, 516.
**Hochenegg y Stumme E.** — (Ver Stumme y Hochenegg).
**Hochenegg** V. — Caso de acromegalia con tumor hipofisiario. "37 Versammlung Deut. Gess. de Cir. de Berlín". In "Munch. Med. Woch", 1908, N. 20.
**Hochenegg, (disc. Exner, Redlich, Teleky** — Operación de la hipófisis por tumor. "Wien. Klin. Woch.", 1908, 627.
**Hochenegg** — Operación de la hipófisis por tumor. "Wien. Klin. Woch.", 1908, XXI, 409.
**Hochenegg J.** — Terapía de los tumores de la hipófisis. "Deut. Zeit. f. Chir.", 1909, C, 317.
**Hochenegg M.** — Ablación de los tumores de la hipófisis. "Sociedad Imper. Real de los Médic. de Viena", 25 Febrero 1909.
**Hochwart** — (Ver Eiselsberg y Hochwart). — Ver Frohlich, Pal, Tandler, o Falta y Hochwart). — (Ver Hirsch y Hochwart).
**Hodge, Barker y Lewellys** — (Ver Barker, Lewellys y Hoodge).
**Hoesslin** — Tumor hipofisiario. "Soc. Med. Munchen". 13 Diciembre 1911. In "Munch. Med. Woch.", 1912, 786.
**Hofbauer** — Empleo del extracto hipofisiario como eutócico. "Soc. Imp. Real de los Méd. de Viena", 1910. In Semaine Médicale, 1.º Febrero 1910.
**Hofbauer** — Extracto hipofisiario como medicamento obstétrico. "Zentral f. Gyn.", 1911, año 35, 137.
**Hofbauer, Ruhrer, Neu** — Debate sobre la pituitrina. "Congreso de la Soc. Alemana de Ginecolog." 7 a 10 de Junio de 1911 en Munich.
**Hofbauer** — Pituitrina y digital en el praxis obstétrica. "Monastschr. f. Geb. u Gyn.", 1911, XXXIV, N.º 3.
**Hofbauer** — El lugar del extracto hipofisiario en la práctica obstétrica, in "Münch. Med. Woch.", 1912, 668. "Ibid", 1912, 1210.
**Hofbauer, Heimann, Zinsser, Schafer, Mackenrodt, Sadewasser, Grafenberg, Strassmann**, (Discusión). — Experiencia sobre acción de la pituitrina en la clínica y policlínica. "Berichte aus gynakol, Gesells. in fur Gy.", 1912, N.º 23, 749.
**Hoffmann** (Munich) — Inyecciones lumbares de extractos de hipófisis.
**Hoffmann E.** — Gran tumor sarcomatoso de la región hipofisiaria. "Virchow's Archiv", 1862, XXIV, 551.
**Hoffmann** — Consideraciones sobre un caso de acromegalia. "Deutsche Med. Woch.", 1885, N.º 24; in "Revue Neurolog.", 1895, 552.
**Hoffmann** — Contribución a la embriología de los delacios. "Morphologisches Jahrbuch", 1896, XXIV, fsc. II, 209.
**Hofmeister** — Fisiología de la tiróides. "Fortschr. der Mediz.", 1892, X.
**Hofmeister** — Experimen. investig. sobre la extirpación de la tiróides. "Beitr. zur Klin. Chirurg.", 1894, XI, 441.
**Hofstatter R. y Foges A.** — (Ver Foges y Hofstatter).
**Hofstatter R.** — La terapia de las hemorragias post partum. "Zentral für Ginakologie", 1910, N.º 45, 1458. "Bericht. aus Ginakolog. Gessellschaften".
**Hofstatter H.** — Pituitrina como tónico vesical. "III Congreso de la Soc. alemana de Urología de Viena", 11 a 13 Set., 1911. "Wien. Klin. Woch.", 1911, N.º 49, XXIV, 1702, in "Zentralbl. f. Gynak.", 1912, XXVI, 52.
**Hofstatter R.** — Tratamiento de la amenorrea. "Zentralb. fur Gynak.", 1912, 2, 1536.
**Hofstatter R.** — Sobre perjuicios y daños producidos por la medicación hipofisiaria. "Monatschr. f. Geburtsch. u. Gynakolog.", 1913, XXXVIII.
**Hohl** — Sobre un caso de endotelioma quístico de la base del cerebro. "Münch. Med. Woch.", 1903.
**Hohlweg** — Poliuria en el cáncer de la mama. "Münch. Med. Woch.", 1914, N.º 17.
**Holmes Harry** — Tumor del cuerpo pituitario. "British Medic. Journ.", 1912, I, 492.
**Holmgren**—Sobre un caso de tumor hipofisiario operado con éxito por el método de Hirsch. "Hygiea, Mayo 1913; "Zeitschr. für Ohrenheikunde und fur die Krankheiten der Luftwege" (Wiesbaden), Agosto y Septiembre 1912, LXVI, fsc. 1 y 2.
**Holschewnikoff**— Un caso de siringomielia con degeneración específica de los nervios. Relaciones con alteraciones tróficas (acromegalia). "Vichow's Archiv", 1890, CXIX, 10.
**Holsti** — Un caso de acromegalia. "Zeitschr. für Klin. Med.", 1892, XX, 298.
**Homans** — (Ver Crowe, Cushing y Homans).
— (Ver Cushing, Crowe y Homans).
— Ver Benedict y Homans).
**Homen** — Un caso de sarcoma de la hipófisis. "Finska Lakaressallskapets Handlunger", 1893, XXXV, 31. "Centralb. f. allg. Path.", 1893, in "Revue Neurolog.", 1893, 223.
**Hopkins A. H. y Pancoast H. K.** — (Ver Pancoast y Hopkins).
**Hopkins A. H.** — Acción de la Pituitrina sobre el tractus gastrointestinal en el hombre.

"New York Med. Journ.", 1917, CV, 289-292; in "Physiolog. Abstracts", mayo 1917, II, N.º 2, 132.

**Hoppe H. H.** — Leontiasis ósea. Acromegalia e infantilismo. "The Journ. of Nervous and Mental diseases, 1912, XXXIX, N.º 2, 77-91.

**Hoppe Seyler G.** — (Kiel). Sobre las relaciones de la diabetes insípida con la hipófisis y su tratamiento con extracto de hipófisis. "Münch. Mediz. Woch.", 30 Noviembre 1915, N.º 48, 1633.

**Hornstein** — Un caso de gigantismo. "Virchow's Archiv", 1893, CXXXIII.

**Horsley y Handelsmann** — (Ver Handelsmann y Horsley).

**Horsley** — Las funciones de la tiróides. "Proceed. of the Royal Soc. of London", 1884. British Medic. Journ.", 1885.

**Horsley** — Perturbaciones nerviosas debidas a la privación de la glándula tiroidea y del cuerpo pituitario. "The Lancet", 2 Enero 1886, I, 5.

**Horsley** — La función de la tiróides. "Int. Beitr. z. wissens Med.", Berlín, 1891.

**Horsley** — Técnica de las operaciones sobre el sistema nervioso central. "British Medic. Journ.", 25 Agosto 1906, N.º 2382, 441.

**Hoser E.** — Sobre la hipófisis en sus relaciones con los órganos genitales femeninos. "Tesis Erlangen", 1912.

**Hoskins G. R.** — Las relaciones recíprocas de los órganos de secreción interna. "The Amer. Journ. of the Med. Sciences", Abril 1911, N.º 459, 535 a 545; in "Revue Neurolog.", 1911, II, 327.

**Hoskins R. G. y Means J. W.** — Relación entre las condiciones vasculares y la diuresis por Pituitrina. "From. the Labor. of Physiol. of the Starling Ohio Medic. College, Colombus, Ohio; Journ. of Pharm. and Exp. Therap.", 1912, 13, IV, 435.

**Hoskins R. G. y Clayton Mc. Peek** — ¿Es debido el efecto presor de la Pituitrina a estimulación suprarrenal? "The Amer. Journ. of Physiol.", 2 Set. 1913, XXXII, 241.

**Hoskins R. G.** — Acción de los extractos pituitarios comerciales. "Journ. Amer. Med. Assoc.", 1916, LXVI, 733; in "Physiolog. Abstracts", Mayo 1916, I, N.º 2, 58.

**Hoskins E. R.** — Influencia sobre el crecimiento de la ingestión de substancias tiroides, timo, hipófisis y pineal. "Journ. Exp. Zool.", (Phila.), 1916, XXI, 295, in "Endocrinology", I, N.º 2.

**Hoskins E. R.** — El crecimiento del cuerpo y órganos de la rata albina y su modificación por ingestión de varias glándulas endócrinas. "Journ. Exp. Zool.", 1916, XXI, 295-346; in "Physiol. Abstracts", Diciembre 1916, I, N.º 9, 426.

**Hoskins R. G.** — Acción de los extractos pituitarios comerciales. "Journ. Amer. Med. Assoc.", 1916, LXVI, 733; in "Physiolog. Abstracts", Mayo 1916, I, N.º 2, 58.

**Houghton E. y Merril C.** — La acción diurética de la adrenalina y del principio activo de la glándula pituitaria. "Journ. of Americ. Assoc.", Octubre 1908.

**Houssay B. A.** — La hipófisis de la rana. "Argentina Médica" 1910. "Rev. de la Universidad de Buenos Aires", 1910, 89.

**Houssay B. A.** — Contribución al estudio de la acción de los extractos hipofisiarios. "A. G. Buffarini, edit., Buenos Aires", 1911; en "Semana Médica", 1911, N.º 11, 452.

**Houssay B. A.** — Estudio sobre la acción de los extractos hipofisiarios. Ensayos sobre la Fisiología del lóbulo posterior de la hipófisis. "Tesis de Buenos Aires", 1911.

**Houssay B. A.** — El principio activo de los extractos hipofisiarios. "Comunic. Sociedad Médica Argentina", 24 Julio 1911; "Revista de la Soc. Med. Argentina", 1911, 268; in "Journ. de Phys. et de Patholog. Gener.", 9 Marzo 1912, N.º 2; in "Presse Medic.", 1912, N.º 99, 1011.

**Houssay B. A.** — De la acción de los extractos de hipófisis y de su principio activo sobre los órganos de musculatura lisa. "Revista del Centro Médico Argentino y del Centro Estudiantes de Medic.", 1911, N.º 122; in "Presse Médic.", 1912, N.º 99, 1011.

**Houssay B. A.** — Acción comparada de la adrenalina y del principio activo del lóbulo posterior de la hipófisis sobre los órganos musculares lisos. "Arg. Médica", 12 Diciembre 1911, año IX, N.º 48, 443; in "Presse Médic.", 30 Noviembre 1912, N.º 99, 1011.

**Houssay B. A.** — Nuevas ideas sobre la división fisiológica de la hipófisis. "Arg. Médica", 30 Diciembre 1911, N.º 52, 518.

**Houssay B. A. y Giusti L.** — Algunas consideraciones sobre las relaciones de la hipófisis con el sistema nervioso. "Arg. Médica", 27 Enero 1912, N.º 4, año X, 61; in "Presse Medic.", 1912, N.º 99, 1011.

**Houssay B. A., Giusti L. y Lahille R.** — Fisiología comparada del principio activo hipertensor y leiomiocinético de la hipófisis. "Rev. del Círculo Med. Arg." y "Centro Estud. de Medic.", Abril 1912, 257; an in "Progés Medic.", 10 Agosto 1912; an in "Presse Médicale", 30 Noviembre 1912, N.º 99, 1011.

**Houssay B. A. e Ibáñez M.** — Aplicaciones terapéuticas de la acción ejercida sobre las fibras musculares lisas por el principio activo de la hipófisis. "La Presse Médicale", 4 Mayo 1912, N.º 37, 393.

**Houssay B. A.** — Medicación hipofisiaria. Comunic: "Soc. Med. Arg." sesión 20 de Mayo 1912 en "Revis. Asoc. Medic. Arg.", 1912, XX, 195; an in "La Semana Médica", 1912, I, 986.

**Houssay B. A.** — A propósito del artículo del Dr. A. R. Enriquez: "La hipofisina y sus aplicaciones durante el parto", N.º 31, 225.

— 2.º A propósito del artículo del Dr. A. R. Enriquez: "La hipofisina en obstetricia", N.º 34, 366.

— 3.º A propósito de "La hipofisina" del Dr. A. R. Enriquez, N.º 36, 457. "Semana Médica", 1912.

**Houssay B. A.** — Estudios fisiológico y terapéutico sobre los extractos hipofisiarios y sobre su principio activo. "Comp. Rend. 1er. Congrés Intern. de Patholog. Comparée", 17-23 Octubre 1912, 599; "Argentina Médica", 1912, Nos. 49-50, X, 925, 931.

**Houssay B. A., Giusti L. y Accame E.** — La asociación adrenalino-hipofisiaria y sus aplicaciones terapéuticas. "Comunic Soc. Med. Arg.", 9 Septiembre 1912; ref. in "Semana Med.", 1912, II, 513; "Rev. de la Soc. Med. Argentina", Septiembre- Octubre 1912, XX, N.º 116, 541.

**Houssay B. A.** — Sobre la combinación de adrenalina e hipofisina y sus aplicaciones clínicas. "Wiener Klin. Woch.", 1913, N.º 13.

**Houssay B. A.** — Acción comparada de la adrenalina y del principio activo de los extractos hipofisiarios. "Arg. Médica", 15 Marzo 1913, N.º II, 201.
mana Médica", 1913, I, 1087.

**Honssay B. A., Giusti y Maag** — Acción de los solutos hipofisiarios y de su principio activo sobre la secreción láctea. "Comunic. Soc. Méd. Arg.", 5 Mayo 1913; ref. in "Semana Médica", 1913, I, 1087 — 1er. artículo en "Rev. Zootécnica", 1913, año IV, N.º 46 — 2.o artículo en "Rev. de la Soc. Méd. Arg.", 1913, XXI, 365.

**Houssay B. A.** — Acción de los solutos hipofisiarios sobre el corazón (con proyecciones de electrocardiogramas y gráficos). "Comunic. Soc. Med. Arg.", sesión 16 Junio 1913 en 'La Semana Medic.", 1913, 1473.

**Houssay B. A. y Berutti J.** — La medicación hipofisiaria como agente enterocinético. "La Presse Médicale", 26 Julio 1913, N.º 61, 613. "La Clínica Castellana", Mayo 1913, 285. "Rev. de la Soc. Med. Arg.", 1913, N.º 119, 245.

**Houssay B. A.** — Acción de los extractos hipofisiarios y de su principio activo sobre los centros nerviosos y la respiración. "Com. a la Soc. Médica Argentina", 1913.
**Houssay B. A.** — Acción del principio activo de los extractos hipofisiarios sobre la motilidad y secreción gástrica. 'La Semana Médica", 1913, N.º 46.
**Houssay B. A. y Nocetti A.** — Tumor hipofisiario sin acromegalia y con síntomas oculares. "Extracto del Boletín de la Soc. de Oftalmología de Buenos Aires", Enero 1914, N.º 1.
**Houssay B. A. y Maag C.** — Influencia de la atropina sobre la acción galactogoga de los solutos hipofisiarios. "Semana Médica", 1914, N.º 6, 299.
**Houssay B. A.** — Medicación hipofisiaria en las hemoptisis. "La Semana Médica", 1914, N.º 14, 749.

**Houssay B. A.** — Acción de los extractos hipofisiarios y de sus principios activos sobre la respiración. "Rev. del Círculo Med. Arg. y Centro Estudiantes de Med.", 1914 Abril.
**Houssay B. A. y Nocetti A.** — Sobre algunos casos de tumores hipofisiarios (con presentación de enfermos). Sesión 18 de Mayo. "Soc. Med. Arg.", 1914. "Comunic. Semana Médica", 1914, 1227.
**Houssay B. A.** — Investigaciones fisiológicas sobre los estimulantes químicos de la secreción de la leche. "La Semana Médica", 6 Agosto 1914, 301.
**Houssay B. A.** — La poliuria hipofisiaria. "Comunic. a la Soc. Med. Arg.", 3 Mayo 1915. "Resum. en Prensa Med. Argentina", 25 Mayo 1915, 451.
**Houssay B. A.** — Investigaciones experimentales acerca de la hipófisis de la rana. (Leptodactylus Ocellatus L.) Gir. "La Prensa Med. Arg.", 1916, Junio 10, III, N.º 1, 8.
**Houssay B. A.** — Los principios activos de los extractos hipofisiarios. "La Prensa Médica Arg.", 1915, II, 82-91-105.
**Houssay B. A.** — La extirpación experimental de la hipófisis en el perro. "1er. Congreso Nacional de Med." 17-24 Septiembre 1916, Buenos Aires.
**Houssay B. A.** — Fisiopatología de la hipófisis. "Sesión extraordinaria de la Soc. Médica Arg.", jueves 12 de Septiembre de 1916, in "Semana Médica", 23 Nov. 1916, 530.
**Houssay B. A. y Giusti L.** — Sobre la pretendida acción antitóxica de los extractos hipofisiarios: "La Semana Médica", 30 Noviembre 1916, 559.
**Houssay B. A.** — Acción de los extractos hipofisiarios sobre la fibra muscular lisa uterina. "Rev. Española de Obstetricia y Ginecología", Enero 1917.
**Houssay B. A.** — Acción del carbón animal sobre los extractos de órganos. "La Prensa Méd. Argentina", 1917, N.º 12, 151.
**Houssay B. A.** — Estudio clínico de los tumores de la hipófisis. "Relato presentado a las sesiones extraordinarias de la Asoc. Med. Arg.", 27 Septiembre 1917. "Rev. de la Asoc. Med. Arg.", 1917, XXVII, 897.
**Houssay B. A. y Romaña L.** — Hipófisis y poliuria. "Comunic. a la Soc. Med. Arg.", 3 Mayo 1915. "La Prensa Médica Argentina", 30 Diciembre 1917, III, N.º 21, 284.
**Houssay B. A.** — Investigaciones experimentales acerca de la hipófisis de la rana Leptodactylus ocellatus (L.) Gir. "Journ. de Physiologie et de Pathologie générale", 1917, XVII, N.º 3, 406.
**Houssay B. A.** — Acción de los extractos hipofisiarios y de sus principios activos sobre la respiración. "Journ. de Phys. et de Patholog. générales", 1917, XVII, N.º 3, 436.
**Houssay B. A.** — Acción antagónica de la aderalina y de los extractos hipofisiarios sobre los bronquios. "Rev. de la Asoc. Med. Argentina", 1918, XXVIII, N.º 162, 433.
**Houssay B. A.** — Sobre la poliuria llamada hipofisiaria. "C. R. Soc. de Biol.", 1918, LXXXI, N.º 7, 381.
**Houssay B. A.** — Estudios fisiológicos y terapeúticos sobre los extractos hipofisiarios y su principio activo. "Arg. Médica", 1912, Nos. 49-50, año X, 952-931.
**Houssay B. A., Giusti L. y Maag** — Acción de los solutos hipofisiarios y de su principio activo sobre la secreción láctea. "Comunic. Soc. Med. Arg.", 5 Marzo 1913, ref. in "Se-
**Howard** — Glioma hipofisiario en el hombre. "Amer. Journ. of the Med. Sciences", Octubre 1903.
**Howell W. H.** — Los efectos fisiológicos de los extractos de la hipófisis cerebral y del cuerpo infundibular. "The Journ. of exper. Medec.", 1898, III, 245-258.
**Howell** — Del empleo del extracto pituitario en el tratamiento de algunas asociaciones sintomáticas que provienen de la hipotensión. "Amer. Journ. the Med. Scien.", Octubre 1914.
**Huchard** — Anatomía patológica, lesiones y perturbaciones cardiovasculares de la acromegalia. "Journ. des Praticiens", 1895, II.
**Huchard y Launois** — Gigantismo acromegálico. Ensanchamiento de la silla turca. Hipertrofía primitiva y esclerosis consecutiva de la hipófisis. "Soc. Med. des Hopitaux", 1903, 1444.
**Huchard y Launois** — Gigantismo acromegálico. "Soc. Med. des Hopitaux", 17 Dic. 1907.
**Hudovorning C. y Popovitz U. P.** — Gigantismo precoz con desarrollo precoz de los órganos genitales. "Nouvelle Iconographie de la Salpétriére", 1903 N.º 3, 181-193.
**Hudovernig C.** — Estudios complementarios sobre un caso de gigantismo precoz. Contribución al estudio de la osificación. "Nouvelle Iconogr. de la Salpêtriére", 1906, XIX, 396.
**Hueter** — Tuberculosis de la hipófisis en una enana. "Virchow's Archiv", 1905, CLXXXII, 219.

**Höffell A** — Extracto hipofisiario como ocitócico. "Z. f. Gynak.", 1913, N.º 38, 1414.
**Huisgen** — Sobre el empleo de los extractos hipofisiarios en el parto con especial consideración del Pituglandol (Roche). "Tesis de Bonn", 1914, Julio.
**Humphrey y Dixon** — Acromegalia. Hipertrofía cardíaca. Presencia de substancia hipertensora en la orina. "Lancet", 1910, 552. — "Assoc. Med. Brit.", 22-30 Julio 1910; in "Presse Medic.", 1910, N.º 69, 652. "British Med. Journ.", 8 Octubre 1910.
**Humpstone** — Empleo de los extractos hipofisiarios en la inercia uterina. "Amer. Journ. of Obstetrics", 1912, 2752; an in "Münch. Med. Woch.", 1912, 2752.
**Hunter A. y Simpson S.** — (Ver Simpson y Hunter).
**Hunter W.** — Goma del cuerpo pituitario. "British. Med. Journ.", 1898.
**Hunter W.** — Un caso de acromegalia con hipertrofía de la hipófisis y tiróides, cambios en la med. ósea. "Transact. of the Patholog. Soc. of London", 1898, XLIX, 246. "British Med. Journ.", 1898.
**Hürthle K.** — Aceleración de la corriente sanguínea por las pulsaciones arteriales. "Deutsch. Med. Woch.", 1913, N.º 13, 588.
**Huschke** — Schadel, Hirn und Secle. "Jena", 1854.
**Hutchings R. H.** — Relación de dos casos de acromegalia con observaciones sobre el estado mental en esa enfermedad. "Archiv of Neurology and Psycopathol.", 1898, I, 755.
**Hutchings** — Goma del cuerpo pituitario. "Transact. of the Path. Soc. of London", 1898, XLIX.
**Hutchinson** — Tres casos de acromegalia. "Arch. of Surgery", 1890.
**Hutchinson** — Un caso de acromegalia en un gigante. "Amer. Journ. of Medic. Sciences", 1895, II.
**Hutchinson** — La glándula pituitaria como un factor de acromegalia y gigantismo. "New York Med. Journ.", 1898, LXVII, 341, y 1900, LXXII, 89.
**Hutchinson** — A propósito del gigante americano. "New York Med. Journ.", 14 Julio 1900.

**Hutchinson J.** — Un caso de acromegalia. "Lancet", 23 Enero 1909, I, 217.
**Hutinel** — La acromegalia en el niño. "La Clinique", 25 Febrero 1910.
**Hutinel** — Sobre una distrofia especial de los adolescentes. Raquitismo tardío con impotencia muscular. Nanismo, obesidad y retardo de funciones genitales. "Gazzette des Hopitaux", 9 Enero 1912, LXXXV, 27-32.
**Hutinel P.** — Los tumores de la hipófisis. "Rev. Gen. de Clin. et de Therap." (París), 1916, XXX, 81; cit. "Endocrinology", 1917, I, N.º 3, 379.
**Hutinel y Tixier** — Acromegalia. "Maladies des Enfants", II.
**Hynek** — Acromegalia y Diabetes. "Soc. de los Médicos tcheques de Praga, Sección Medic. interna", 6 Noviembre 1911. "Casopis lekaruvceskych", 17, 18 y 25 Noviembre 1911, L, Nos. 46, 47 y 48, 1407-1409, 1433 y 1464-1466.

**Ibáñez y Houssay** — (Ver Houssay e Ibáñez).
**Ibáñez Puiggari M.** — Aplicaciones terapéuticas del principio activo leiomiocinético de la hipófisis. "Tesis de Buenos Aires", 1912.
**Infroit** — Nuevo dispositivo para la radiografía craneana: diagnóstico de las afecciones hipofisiarias, de los tumores cerebrales del grado de espesamiento de la caja craneana. "Academie de Medec.", París, 2 Junio 1914, in N.º 25 del "Bulletin".
**Ingermann** — Casuística de los tumores hipofisiarios. "Tesis Berna", 1889.
**Iraeta D.** — Bocio exoftálmico. Consideraciones patogénicas. Tratamiento quirúrgico. Nuevo tratamiento opoterápico. "Tesis Buenos Aires", 1912.
**Iraeta D.** — Un caso de dilatación artificial del cuello uterino por medio del principio activo hipofisiario de Houssay. "Revista del Círc. Méd. Argentino y Centro Estud. de Medicina", Marzo 1913, año XIII, N.º 139, 247.
**Iraeta D.** — Los analgésicos en el parto. "Rev. de la Asoc. Méd. Argentina", 1916, XXIV, N.º 136, 93.
**Irti** — Acromegalia y tumor hipofisiario. "Soc. Imperio Real de Médicos de Viena", 18 Diciembre 1908.
**Iscovesco Enrique** — Nuevas investigaciones sobre las propiedades homo y heteroestimulantes de ciertos lipoides (testículo, tiróides, hipófisis, suprarrenales); propiedades fisiológicas y terapéuticas. "Soc. Médic. des Hopitaux", 13 Diciembre 1912; in "Presse Médicale", 18 Diciembre 1912, N.º 104, 1057.
**Iscovesco H.** — Contribución a la fisiología del lóbulo anterior de la hipófisis-El lipoíde (II Bd.) de la hipófisis. "Comptes Rendus Soc. de Biologie", sesión 24 Noviembre 1913, XXV, 45.
**Israel** — El prognatismo acromegálico. "Virchow's Archiv" 1901, CLXIV, 344.
**Itagaki M.** — Acción de ciertos extractos glandulares y drogas sobre el útero de la rata. Quarteiy Journ. of Exp. Physiolog.", 1917, XI, N.º 1, 39.
**Izar G. y Fagiuoli A.** — Autolisis y secreción interna. "Lo Sperimentale", 1916, LXX, 265.

**Jabouille y Charpentier** — (Ver Charpentier y Jabouille).
**Jackson C. M.** — Conocimiento y extructura de la hipófisis de la rata. "Journ. of Anatomy", Marzo XXI, N.º 2; in "Journ. Americ. Med. Assoc.", 1917, LXVIII, N.º 15, 1143.
**Jackson T. M.** — Efectos de la inanición y realimentación sobre el crecimiento y extructura de la hipófisis en la rata albina. "Anat. Rec." (Phila.), 1917, XI, 368. Cit. "Endocrinology", 1917, N.º 3, I, 346. "Americ. Journ. Anat." 1917, XXI, 321-328.
**Jackson D. E.** — Farmacología experimental. "C. V. Mosby" edit. St. Louis, 1917.
**Jackson L. E.** — Fisiología y Farmacología de los pulmones de tortuga. "Journ. lab. and Clin. Med.", 1918, III, 344-347; in "Physiol. Abstracts", 1918, III, N.º 3, 177.
**Jackel O.** — Sobre epifisis e hipófisis. "Sb. Ges. Naturf.", Berlín, 1903.
**Jacobson** — (Ver Carlson y Jacobson).
— (Ver Cushing, Goetsch y Jacobson).
— (Ver Cushing, Weed y Jacobson).
**Jacobj C. y Roemer C.** — Consideraciones sobre las causas de la hipertemia. "Arch. fur. Exper. Path. und Parmak.", 1912, LXX, 149.
**Jacobj** — Sobre las relaciones de las glándulas sanguíneas en la circulación linfática con especial consideración a la hipófisis y ventrículos cerebrales como partes de los aparatos termoreguladores. "Therapeutische Monatshefte", 1911, N.º 5, XXV, 291.
**Jacquerod** — Pituitrina, 1|2 mgr. en un caso hemoptisis. "Soc. de Médicos de Leysin", 25 Septiembre 1913; in "Presse Médicale", 14 Febrero 1914, N.º 13, 131.
**Jacques** — Inserción, sitio, modo de implantación y tratamiento de los pólipos fibrosos llamados naso faríngeos. "III Congreso Intern. de Laringorinología", 30 Agosto, 2 Septiembre 1911.
**Jaksch (von)** — Disc. Sobre la adiposidad cerebro-genital. "Prager Mediz. Woch.", 6 Julio 1911, XXXVI, N.º 27, 359-360.
**Jaksch (von)** — Sobre adiposidad cerebral y adiposidad cerebro-genital. "Mediz. Klin.", 1.º Diciembre 1912, VIII, N.º 48.
**Janeso N. y Buday K.** — (Ver Buday y Janeso).
**Janney N. W. Goodhart y Isaacson V. J.** — Origen endócrino de la distrofia muscular. "Arch. Intern. Med.", 1918, XXI, 6, 188.
**Jardine** — Disc.: Tratamiento de la hemorragia placentaria en los últimos meses del embarazo. "XVII Congres. Internac. de Ciencias Médic.", Londres, 6-12 Agosto 1913.
**Jaschke** — La pituitrina empleada como tónico postoperatorio, en particular para excitar la función de la vejiga. "Münch. Mediz. Woch.", 23 Julio 1912, LXI, N.º 30, 1661.
**Jaugeas y Bérclére** — (Ver Béclére y Jaugeas).
**Jaugeas** — Los rayos Rontgen en el diagnóstico y el tratamiento de los tumores hipofisiarios del gigantismo y de la acromegalia. "Tesis de París", 23 Diciembre 1909, número 118.
**Jaugeas** — El diagnóstico radiológico de los tumores de la hipófisis. "Arch. of the Roentgen Ray", 1910, XV, N.º 3.
**Jayle F.** — La opoterapia hipofisiaria en ginecología. Sus resultados inmediatos. "Presse Médicale", 1.º Abril 1914, N.º 26, 245.
**Jeandelize y Perrin M.** — Sobre la posología de los productos opoterápicos. "LX Congreso de Medic.", París, 14-16 Octubre 1907.
**Jenger F.** — La composición y actividad fisiológica del cuerpo pituitario. "The Journ. of Biolog. Chem.", Julio 1916, XXV, N.º 3, 417.
**Jewett D.** (Rochester) — Enfermedades de la hipófisis y diabetes insípida. "Medic. Record", 7 Febrero 1914, LXXXV, N.º 6, 242-245; in "Presse Médicale" 1914, N.º 43, 41.
**Jimenez N.** — La pituitrina en obstetricía. "Rev. Clínica" èMedellin), Colombia, 1917, I, 149.
**Joelson** — Caso de acromegalia, acompañada de atrofía retroocular de los nervios ópticos y de exoftalmía. "Mensajero ruso de oftalmología", Enero-Febrero 1887; in "Rev. Neurolog.", 1897, 331.
**Joffroy** — Un caso de acromegalía con demencia — "Progrés Médical", 26 febrero 1898 in "Revue Neurolog.", 1898, 368.

**Johnson W.** — Investigación patológica sobre cuatro casos de tumores pituitarios — "The Lancet", 1914, II, 24.
**Johnson** — Investigación patológica sobre cuatro casos de tumores pituitarios — "The Lancet", 4 Julio 1914, CLXXXVII, No. 4740.
**Johnson R.** — Pituitrina en el trabajo — "British Med. Journ." 1914, XXVII, 420, No. 2.
**Johnston** y **Thompson W. H.** — (Ver Thompson y Johnston).
**Johnston y Munro** — Caso de acromegalia. "Glasg. Med. Journ.", 1898, L, 112.
**Johnston G. C.** — Radiografía de la silla turca y cuerpo pituitario. — "State Journ. Med", (N. Y.) 1916, XVI, 11.
**Johnston G. C.** — Observaciones radiológicas de la región pituitaria en lesiones intracraneanas. "Americ. Journ. Roentgenol." 1917, IV, 555.
**Jollase** — Tumor de la Hypophysis cerebri — "Congreso Médico de Hamburgo", 7 Abril 1907 — in "Münch. Med. Woch.", 1907, Nº 27.
**Jona G.** — Hipófisis y Diabetes insípida — "Pathológica", 1914, VII, N.º 146, 818.
**Jona G.** — Menopausa precoz; sindrome hipofisiario; opoterapia. "Gaz deg. Osped." (Milan" 1916, XXXVII, 420.
**Jones A.** — Sarcoma de la hipófisis — "Revista de la Soc. Médica Argentina", 1908, 81.
**Jonnesco V.** — (Ver Clunet y Jonnesco).
„ — (Ver Laignel Lavastine y Jonnesco).
**Jonnesco V.** — Investigaciones sobre el origen del pigmento del lóbulo posterior de la hipófisio humana — "Arch. de Med. exp, et d'Anat. Patholog.", 1913, Nº 1.
**Jorgensen-Bagger** — Ver Bagger y Jorgensen.
**Jores y Schultze** — (Ver Schultze e Jores).
**Joris** — Contribución al estudio de la hipófisis — "Acad. Roy. de Med. de Belgique", 27 Julio 1907.
**Joris.** — Contribución al estudio de la hipófisis — "Mém. de l'Acad. Royale de Belgique", 1908.
**Joris.** — El lóbulo posterior de la glándula pituitaria — "Mém. de l'Acad. Royale de Belgique", 1908, XXII, 158.
**Joris** — Apropósito de la naturaleza glandular de la neurohipófisis — "Bull. de la Soc. Roy. de Sc. Med. et Natur. de Bruxelles", 1908, 78.
**Joris** — La hipófisis en el curso de la gestación — "Acad. Roy. de Med. de Belgique", 25 Diciembre 1908, XXII, 823; in "Presse Médicale", 1909.
**Joris** — La glándula neurohipofisiaria — "Compt. Rend. de l'Assoc. des Anatom.", XI reunión, Nancy 1909 — "Pathologica" II.
**Josefson y Pfannestiel** — (Ver Pfannestiel y Josefson).
**Josefsohn** — Estudio sobre la acromegalia y los tumores de la hipófisis — "Isaac Marcus, Stockolm", 1903; in "Neurol. Centralb." 1.º Agosto 1904.
**Josefson A.** — Tumores de la hipófisis — "Klin. Monatschr. f. Augenheilk" (Stuttgart). 1915, IV, 636.
**Josserand y Bériel** — Tumor del cuerpo pituitario — "Soc. Med. des Hop. de Lyon", 1.º Diciembre 1903.
**Joteyko J.** — La función muscular — "Encyclopédie Scientifique O. Doin", edit., Paris 1909.
**Joteyko J.** — Influencia de los venenos glandulares sobre la contracción muscular — "XIV Congreso Intern. de Medicina de Madrid", 1903.
**Joteyko J.** — Influencia de la adenalina y de algunos otros productos glandulares sobre la contracción muscular — "Journ. Medic.de Bruxelles", 1903, N.os 27-28-29.
**Joughin J. L.** — Terapia con parte glandular de hipófisis en el sindrome epileptico — "Med Journ.", 1916, CIII, 693.
**Julin Ch.** — Sobre la hipófisis y algunos órganos relacionados con ella en ascidia compressa y phallusia mammillata — "Archiv. de Biologie", 1881, II, 211.
**Julin Ch.** — Sobre la hipófisis, algunos órganos relacionados con ella en los géneros Corella, Phallusia y Ascidia — "Archiv. de Biologie", 1881, II, 59.

**Kahn H. y Gordon** — Del uso del extracto pituitario como coagulante en cirujía nasofaringea — "Journ. of Am. Med. Assoc.", 23 Enero 1915.
**Kalefeld** — Pituglandol en la Obstetricia del médico práctico — "Deutsche Mediz. Woch.", 1912, N.º 48.
**Kalindero** — Sobre la acromegalia — "Roumania Médicale", 1894, III, 3.
**Kalledey** — Contribución al conocimiento de la etiología y organoterapia de las hemorragias uterinas. "Zentralb. Gynakol", 1913, N.º 37, 1368.
**Kalledey** — Embarazo después de acromegalia — "Zentralb. für Gynakol", 1913, XXXVII, N.º 28.
**Kamber S.** — Teratomas Hipófisis. "Berlin Tesis" 1912.
**Kan** — Contribución al estudio de la hipófisis cerebral. "Nederand Tydschr. woor, Genesk", 24 Setiembre 1910, II, N. 13-538.
**Kanavel y Grinker** — Extirpación de tumores de la glándula pituitaria. "Surg. Gynec. y Obstetr.", 1910 abril, X, 414-418.
**Kanavel Allen B.** — La extirpación de tumores del cuerpo pituitario por una vía intranasal — "The Journ. of Americ. Med. Assoc.", 26 noviembre 1909, 1704-1707.
**Kanavel A. V.** (de Chicago) — Resultados finales en la cirujía hipofisiaria. "Surgery, Gynecology and. Obstetr.", Mayo 1913, XVI, N. 5, 541. "New York Medic. Journ." 1913, in "Semane Médica" 21 agosto 1913, 449.
**Kanavel A. B.** — Quistes de la hipófisis. "Surgery, Gynecol. and Obstetrics", 1918, XXVI, 61.
**Kaposi** — Ojeada sobre nuestros conocimientos y éxitos operatorios en el tratamiento de la acromegalia — "Klin. Ther. Woch.", 1910, N.º 17.
**Karner H. E. y Mac Carty** — (Ver Mac Carthy).
**Kauffmann** — Acromegalia — "Midland Medic. Society", 23 febrero 1898 in "Revue Neurolog.", 1898, 491.
**Kauthack** — Un caso de acromegalia. "British Med. Journal", 1898.
**Keith A.** — Investigación sobre la naturaleza de los cambios esqueléticos en la acromegalia. "The Lancet", 15 Abril 1911, N.º 4572, CLXXX, 193.
**Kepinow.** — Acción sinérgica del extracto hipofisiario y la adrenalina. "Arch. für experim. Patholog. und Pharmakol.", 1912, LXVII, 247-274, fsc. 3.
**Kester H.** — Un caso de acromegalia. "Hygiea", 1900, 37-45, in "Revue Neurologique", 1900, 571.
**Keyser.** — Un caso de insuficiencia pluriglandular. "Report of the clinial conferences of the Neurological Institut of New York", 1915.
**Khoury A.** — Contribución al estudio de la patogenia tiroidea del bocio exoftálmico, respecto de un caso de sindrome de Bassedow terapéutico y de un caso de bocio bassedowificado. Ensayo de tratamiento antitiroideo e hipofisiario. "Bull. et mem. de la Soc. Med. des Hopitaux", 1912, 335.
**Kienbock** — Un caso de gigantismo "Wien Med. Woch.", 1907, LVII, 2135.
**Kiliani** — Algunas observaciones sobre los tumores del quiasma con propuesta de una vía de acceso quirúrgica. "Annals of Surgery", Julio 1904, L, N.º 1, 35.

**Killian G.** — Sobre la bolsa y amigdala faríngea. "Morphol. Jahrbuch", 1888, XIV.
**King C. E. y Stoland O. O.** — Efetco del extracto pituitario sobre la actividad renal. "Americ. Journ. of Physiology", 1.º noviembre 1913, XXXII, 405.
**King E. H.** — Paresia intestinal, su tratamiento por medio del extracto pituitario. "Medic. Record", 30 Junio 1915, 180-184; in "Clin. Med. Cast.", noviembre 1915.
**Kingston C. A. F.**—El uso del extracto pituitario en Obstetricia. "Indian Med. Gazzette", 1916, LI, 81-84; in "Physiol. Abstracts", 1916, Julio, I, N.º 4, 167.
**Kinnear J. A.** — Uso del extracto pituitario en obstetricia. "Canadian Practitioner and Review", 1916, XLI, 141-144; in "Physiol. Abstracts", Julio 1916, I, N.º 4, 167; in "Endocrinol", I, N.º 4.
**Kinnier Wilson S. A.** — Caso típico de acromegalia son signos de regresión. "Proceed. of the Royal Soc. of Medec.", London, 1913, VI, N.º 7; "Sect. Neurolog. and Ophtalm.", 22, 5 marzo 1913.
**Kirmisson M. E.** — Utilidad del empleo del extracto hipofisiario en el tratamiento de las parálisis intestinales consecutivas a las operaciones de apendicitis en caliente. In "Presse Médicale", 31 Enero 1918, 55.
**Klebs** — Contribución a la patología del gigantismo. "Leipzig", 1884.
**Klebs** — "Die Allgemeine Pathologie", 1897, II, Jena.
**Kleeman E.** — Conclusiones experimentales sobre la acción de los extractos hipofisiarios de animales castrados y sin cuerpo amarillo. "Arch. f. Gynakolog.", 1914, CI. "Zentralbl. f. Gynak", 1914, N.º 1, 412. "Munch. Med. Woch.', 1914, N.º 25, 1409.
**Kleijn De** — Sobre el tratamiento operatorio de los tumores hipofisiarios. "Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde" (Amsterdam), 5 Agosto 1912, II, N.º 5.
**Kleikamp** — Un caso de acromegalia. "Tesis de Greifwald", 1893.
**Klein G.** — Adrenalina y pituitrina en la dismenorrea. "Monatschr. für Geburtsh. und Gynakol", 1913, XXXVII, 169; in "Munch. Med. Woch.", 1913, 1163.
**Klippel y Vigouroux** — Angicolitis crónica e insuficiencia hepática con síntomas de acromegalia. "Presse Médicale", 21 Marzo 1903, 245.
**Klotz R.** — Sobre el empleo terapéutico de la pituitrina (extracto hipofisiario) y algunas consideraciones sobre su componente hipertensor. "Munch. Med. Woch.", 1911, LVIII, N.º 21, 1119.
**Klotz R.** — Experimentos sobre la acción hipertensora de la pituitrina. "Arch. für exper Pathol. u. Pharm.", 1911, LXV, 348-360. In "Zentralbl. f. Physiol.", 1912, N.º 2, XXVI, 124.
**Klotz R.** — Sobre la etiología del raquitismo y fundamento de su tratamiento terapéutico por la medicación hipofisiaria. "Münch. Med. Woch.", 1912, 1145.
**Klotz R.** — Pituitrinoterapia en peritonitis. "Münch. Mediz. Woch.", 1912, N.º 38, 2047.
**Klotz R.** — Tratamiento de la peritonitis con extracto hipofisiario. "Monatschr. für Gyna.", Bd. XXXVI; "Erganz. in Z. für Gynak.", 1912, N.º 49, 1660.
**Klotz** — Extractos hipofisiario para el tratamiento de los descensos agudos de la presión arterial. In "Munch. Med. Woch.", 1913, 948.
**Klotz R.** — Tratamiento de la fiebre del aborto. "Zentralb. für Ginak.", 1914, N.º 32, 1147.
**Knowlton F. B. and Silverman A. C.** — Mecanismo de la diuresis pituitaria. "Proceed. of the Americ. Society of Biolog. Chemits Ninth Annual Meeting, St. Luis, Mo.", Diciembre 28-30, 1914.
**Koch y Bochneke** — (Ver Bochneke y Koch).
**Koch G. (Giessen)** — Tratamiento de la osteomalacia por el extracto de hipófisis. "Mediz. Klin.", 23 Junio 1912, VIII, N.º 25, 1022-1025; in "Journ. de Chir.", 1912, IX, N.º 2, 146; in "Münch. Med. Woch.", 1912, 1982.
**Koch R.** — Sobre modificaciones de la hipófisis cerebral en la difteria. "Wissenschaftliche Vereinigung am stadt. Krankenhaus zu Frankfurt a. M.", 10 Junio 1913; in "Munch. Med. Woch.", 1913, 1798.
**Kocher T.** — Un caso de tumor de la hipófisis con curación operatoria. "Deut. Zeit. f. Chir.", 1909, C, 543.
**Kocher** — Un caso de tumor de la hipófisis. "Wien. Med. Woch.", 1910.
**Koester** — Tumor de la hipófisis sin acromegalia. 'Goeteborg Loekaresalskapts foer Landlinger", 1902, 21.
**Kohler** — Sobre tumores de la hipófisis. "Tesis de Freiburg", 1897.
**Kohler (Wiesbaden)** — Técnica de la exploración radiográfica de la silla turca para el diagnóstico de los tumores de la hipófisis. "Journ. de radiologie", 1909, III, fsc. 13, 5.
**Kohlmeyer** — Caso de acromegalia. "Soc. de Cirujía de Breslau", 8 Noviembre 1909. "Berliner Klin. Woch.", 13 Diciembre 1909, XLVI.
**Kohn** — Sobre el pigmento de la neurohipófisis del hombre. "Archiv für mikroscopische Anatomie", 1910, f. 75.
**Kohn A.** — Sobre la hipófisis. "Münch. Mediz. Woch.", 1910, N.º 28, 1485.
**Kojima M.** — Sobre los cambios producidos en el pancreas por la alimentación con tiróide y pituitaria. "Proced. of the Physiol., Soc.", Julio 15 1916. "Journ. Physiol.", L.
**Kojima M.** — Estudios sobre glándulas endócrinas. I Relaciones entre el pancraes, la tiróide y la paratiróidea. "Quartely Journ. of Exper. Physiol.", 1917, XI, Nos. 3-4, 255.
**Kojima M.** — Estudios sobre las glándulas endócrinas. II Relaciones entre el cuerpo pituitario y la tiróide, la paratiróide y ciertos otros órganos endócrinos. "Quart. of Exper. Phys.", 1917, XI, 319.
**Kojima M.** — Estudios sobre glándulas endócrinas. III Efectos de la administración de extracto tiróideo y ciertos otros autacoides y sales sobre la glándula tiróidea y paratiróidea de la rata. "Quart. Journ. of Exper. Physiol.", 1917, XI, Nos. 3-4, 339.
**Kolde** — Sobre las alteraciones de la hipófisis durante el embarazo y después de la castración. "Soc. bávara de Obst. y Gynecol.", (Munich), 7 Julio 1912. "Monatschr. f. Geburtshilfe u Gynak.", Noviembre 1912. XXXVI, fsc. 3, 589-606; in extenso en "Arch. f. Gynak.", 1912, XCVIII, N.º 3, ibid 1913, XCVIII.
**Kollarits** — Tumor de la hipófisis sin acromegalia, "Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde", 1905, XXVIII, 88-105; in "Revue Neurol.", 1907, 333.
**Kolliker** — Embriología del hombre y de los animales superiores. "Leipzig", 302.
**Kolliker** — "Genebelehre des Menschen", 1896, II, (Cit. en "Trabajo del lab. de investig. Biolog. de Madrid", 1912, X, 153.
**Kolliker A.** — "Handbuch der Gewebelehre des Menschen" 1899, XI, 121, 603.
**Kollmann J.** — El canal craneo-faríngeo. "Anat. Anzeiger", 1904.
**Komgshoffer y Weil** — Tumor del cerebro. "Opht. Klin.", 1898, N.º 10.
**Kon J.** — Estudios sobre la hipófisis. II Comportamiento de la hipofisis después de la castración. "Zieglers Beitrage", 1908, XLIV, 233, 266, 275.
**Kohn A.** — Sobre el pigmento de la neurohipófisis del hombre. "Archiv f. mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte", 1910, LXXV, 337.
**Konrad E.** — Sobre el empleo del extracto hipofisiario en el tratamiento postoperatorio. "Zentr. f. Gynak", 1914, N.º 118. "Munch. Med. Woch.", 1914, N.º 21, 1183.
**Konschegg A. von y Schuster E.** — Modificaciones de la diuresis por el extracto hipofisiario. "Deut. Mediz. Woch.", 9 Septiembre 1915, XLI, N.º 37, 1091.
**Kopczynski** — Tumor de la hipófisis. "Soc. de Neurol. y de psiq. de Varsovia", 15 Junio 1912; in 'Revue Neurolog.", 1913, 2, 439.
**Koster** — Tumor de hipófisis con síntomas de acromegalia. "Hygiea", 1902.
**Kouznetzky** — La acromegalia y su tratamiento quirúrgico. "XXII Congreso de Ciruja-

nos rusos", 16 Diciembre 1913. "Roussky Vracht", 1913, XII, 601; in "Journ. de Chirurg.", 1913, XI, N.º 5, 601.
**Kozawa Shuzo** — Contribución al estudio del comportamiento propio de los glóbulos sanguíneos. III. Diferencias particulares en la resistencia de los glóbulos sanguíneos. "Bioch. Zeitsch.", 1914, LX, 231.
**Krabbe** — Insuficiencia pluriglandular. "Ungeskrift for Laeger", 1916; in "Medical Record", 1917, XCI, N.º 13, 548.
**Kramer Simón Pendleton** — Funciones de los plexos coroideos de los ventrículos del cerebro, sus relaciones con la función del cuerpo pituitario. "The Journ. of the Americ. Medic. Assoc.", 28 Enero 1911, LVI, N.º 4, 265.
**Kranscrovitch** — Un caso de acromegalia. "Rousky Vratch", 1904, N.º 34.
**Kranz P.** — Secreción interna en relación con la formación del esmalte y el desarrollo dentario. "Leipzig", 1914.
**Kratochvil J.** — Pituitrina y su empleo. "Zentralb. f. Gynak.", 1913, N.º 1, 45.
**Kratochvil J.** — El extracto hipofisiario y su empleo en Ginecología y Obstetricia. "Zentralbl. f. Gynak.", 1913, N.º 14, 509.
**Kraus** — Coloración de las célualS eosinófilas de la hipófisis. "Münch. Med. Woch.", 1912, 620.
**Kraus E. J.** — Sobre representación, coloración, aspecto electivo de las céludas eosinófilas de la hipófisis. "Frankfurter Zeitschr. f. Path.", 1912, X, fsc. 2, in "Münch. Med. Woch.", 1912, 1623.
**Kraus** — Los lipoides de la hipófisis humana y sus relaciones con la secreción de la glándula. "Zieglers Beitrage zur Pathologischen Anatomie und zur Allgemeinen Pathologie" (Jena), 6 Diciembre 1912, LIV, N.º 3.
**Kraus** — Patología de la tiróides, de las paratiróides y de la hipófisis; relaciones de esas glándulas entre ellas. "Deut. Mediz. Woch.", 2 y 9 Octubre 1913, XXXIX, números 40-41.
**Kraus E.** — Relaciones entre las células del lóbulo anterior de la hipófisis. "Zieglers Beitr.", LVIII, in "Pathológica", Enero 1916, VIII, 172-248.
**Kraus E. J.** — La coloide de la tiróides e hipófisis humanas. "Virchow's Arch.", 1914, CCXVIII, 107.
**Kraus E. J.** — Las relaciones recíprocas de las células del lóbulo anterior de la hipófisis humana en circunstancias normales y en los tumores. "Ziegler's Beitrage", 1914, CCXVIII, 107.
**Kraus E. J.** — Investigaciones sobre la hipófisis normal o con tumor. In "Wien. Klin. Woch.", 1914, 356.
**Kraus** — Células eosinófilas y basófilas de la hipófisis humana. "Münch Mediz. Woch.", 1914, 736.
**Kraus W. M.** — Tumor pituitario con edema general en dos casos de nanismo, de tipo Paltauf y pituitario respectivamente. "Journ. Ner. and. Ment.", Diciembre 1917, XLX, 193; "Endocrinology", 1917, I, N.º 3, 369.
**Krause** — Anatomía especial y microscópica, 1879, III.
**Krause** (Berlin) — Cirujía cerebral. "XLII Congreso Alemán de Cirujía", 26-29 Marzo 1913; in "Presse Médicale", 15 Mayo 1913, N.º 40, 401.
**Kraushaar R.** — El desarrollo de la hipófisis y epífisis en los uñiculados. "Zeitschr. f. Wiss. Zool.", 1885, B XLI, 79, Bd 41-91.
**Krauss W. C.** — Degeneración calcárea de la hipófisis o cuerpo pituitario. "Buffalo Med. and Surg. Journ.", 1890-91, XXX, 286.
**Krauss** — Un caso de acromegalia. "Mediz. Natur. Verein Tübingen", 28 Abril 1913; in "Munch Med. Woch.", 1913, N.º 27, 1520.
**Kreidel** — Sobre acceso de la hipófisis. "Neurol. Centralbl.", 1907, N.º 18.
**Kreidl y Biedl** — "Wien. Klin. Woch.", 1897.
**Kreindel** — Un caso de acromegalia. "Voienno Meditzmsky Journal", Septiembre 1911, CCXXXII, N.º 1.
**Kreiss Ph.** — La lucha contra las hemorragias postparto por la inyección intravenosa de hipofisina. "Zentr. für Gynak.", 17 Enero 1914, N.º 3, 119.
**Krieger** — Sobre los tumores de la hipófisis. "Tesis de Greifswald", 1895.
**Kristeller L. y Medigreceanu F.** — (Ver Medigreceanu y Kristeller).
**Krogius** — Nuevo método de exposición amplio del nasofarinx para la operación de los fibromas y tumores hipofisiarios. "Zentr. f. Chir.", 1909, 1420.
**Krogius** — Un caso de acromegalia; reflexiones sobre el tratamiento quirúrgico de los tumores de la hipófisis. "Finska Lakaresalls-Kapets Handlinger", Julio 1911, LIII, número 7.
**Kromer** — Pituitrina como preparación para la operación cesárea y como medicamento contra la atonía uterina. "Zentralb. f. Gynak.", 1911, N.º 39.
**Krüger** — Valuación de las hemorragias post partum. "Berichte aus Gynak. Gesellsch.", in "Z. f. Gynak.", 1913, N.º 27, 1008.
**Krunbahar E. B.** — El tumor de la hipófisis y sus relaciones con la acromegalia. "Proceed. of the Patholog. Society of Philadelphia", 1909, N.º 2, 158, 173; in "Revue Neurol.", 1909, 1345.
**Kucera** — Acromegalia. "Círculo de Médicos tchecos de Brünn", 16 Marzo 1911. "Casopis lekarur Caskych", 15 Abril 1911, X, N.º 16, 502-504.
**Kufs** — Contribución a la sífilis del cerebro y de la hipófisis y al diagnóstico diferencial entre tuberculosis y sífilis del sistema nervioso central. "Arch. f. Psychiat. u. Neverkrank.", 1904, XXXIX, N.º 2, in "Revue Neurol.", 1905, 38.
**Kuh Sydney** — El tratamiento de la acromegalia por el cuerpo pituitario. "Journ of the Amer. Med. Assoc.", 1.º Febrero 1902, 295.
**Kühn H.** — Investigaciones sobre la influencia de la castración sobre la hipófisis en el caballo, "Arch. f. wiss. Tierheilk.", 1910, XXXVI. "Inaug. dissert. Bern", 1910.
**Kuhn** — La vía bucal hacia la base del craneo combinada con la intubación. "III Congreso Intern. de Laringo-rinología", Berlín, 30 Agosto, 2 Septiembre 1911.
**Kulischer** — Un caso de hernia cerebral por la base del craneo. "Beítrage zur Anatomie und Histologie, Von Landzert", 1878, II.
**Kümmel** — Acromegalia y ablación operatoria de los tumores de la hipófisis. "Soc. de Medic. de Hamburgo", 11 Octubre 1910. "Deuts. Mediz. Woch.", 26 Enero 1911, N.º 4, 188-190.
**Kümmel R.** — Contribución al estudio de los tumores de la región hipofisiaria. "Munch. Mediz. Woch.", 13 Junio 1911, LVIII, N.º 24, 1293.
**Kumpiess y Frey** — (Ver Frey y Kumpiess.
**Küpferle y Szley A. de** — Radioterapía de los tumores de la hipófisis. "Soc. de Med. de Freiburg", "Deut. Mediz. Woch.", 1915, XLI, 911; in "Semana Médica", 25 Noviembre 1915, N.º 47, 653.
**Kupffer** — Sobre el desarrollo de la cabeza de Accipeuser Sturio. "Sitzungsber. O. Gesell. f. Morph. und Phys.", München, 1891, VII, 117.
**Kupffer** — Desarrollo de la cabeza. "Ergebnisse der Anat. u. Entwick.", 1892, II.
**Kupffer** — Estudios sobre el desarrollo embr. comparativo de la cabeza en los craniotas; 1893, fsc. I, 77.

**Kupffer** — Desarrollo de Petromizon Planeri. "Sitzungsb. o. K. bayer. Akadem. Wissens. München", 1894.
**Kupffer** — El significado de la hipófisis. "Sitzungsb. der Gessellschaft für Morphologie und Physiologie in München", 1894, fsc. I ,II, 37, 58. Cit. por Haller.
**Kupffer** — Manual de embriología comparada y experimental de los vertebrados. "Dirigida por Hertwig", Jena 1903, II.
**Küttner** — Tumor de la hipófisis. "Soc. Hufeland" (Berlín), 15 Mayo 1911. "Berl. Klin. Woch.", 5 Junio 1911, XLVIII, N.º 23.
**Küttner** — Casuística de los tumores de la hipófisis. "Berliner Klin. Woch.", Enero 22, XLIX, N.º 4.

**Labadie Lagrave y Deguy** — Asociaciones mórbidas de la acromegalia. "Arch. Gen. Med.", 1899, 129.
**Labat** — Introducción al estudio de la presencia del bromo en los órganos del hombre. Tesis de Burdeos" 1910-11. "Bull.Soc. Chim. France" 1911, IX, 393.
**Lacaille** — Tres casos de acromegalia pareciendo unilateral. "Soc. de Med. de Paris", 10 Abril 1914. In "Presse Med.", N.º 31, 300.
**Lafond M.** — Esclerodermia y cuerpo pituitario. "Tesis de Lyon", 1901-02.
**Lafora G.** — Insuficiencia pituitaria. "Arch. Españoles de Pediatría" 1917, I, N. 2, 94.
**Lagane L.** — La medicación hipofisiaria. "Presse Médicale", 20 Julio 1912, N. 59, 613.
**Lahille, Houssay y Giusti** — (Ver Houssay, etc.)
**Laignel Lavastine y Ballet G.** — (Ver Ballet y Laignel Lavastine).
**Laignel Lavastine** — Introducción al estudio de las relaciones psicoglandulares. "Revue de Psychiatrie", 1908, 373-397.
**Laignel Lavastine** — Las alteraciones psíquicas por perturbación de las glándulas de secreción interna. "Congrés francais des medecins aliénistes et Neurologistes", 1908. "Semaine Médicale", 5 Agosto 1908, 373. "Revue Neurolog.", 1908, 836.
**Laignel Lavastine M.** — Las perturbaciones glandulares en los sindromes neuropsíquicos. "Tribune Médicale", 12 Setiembre 1908, 565.
**Laignel Lavastine** — La correlación de las glándulas de secreción interna y sus sindromes pluriglandulares. "Gazette des Hôpitaux", 14 Noviembre 1908, N. 131, 1563.
**Laignel Lavastine** — Las perturbaciones psíquicas en los sindromes hipofisiarios. "Revue de Medec.", 1909, N. 3, 172-183. In "Revue Neurolog.", 1909, 1121.
**Laignel Lavastine** — Las reacciones glandulares en la meningitis cerebro-espinal epidémica con emeningococos. "Bull, et Mem. Soc. Anatomique" 1910, 905. "Presse Médicale", 1910, 861.
**Laignel Lavastine** — Contribución al estudio de las hiperplasias glandulares de la hipófisis: hipofisitis parenquimatosas, hipertróficas y cirrioris, adenomas y epiteliomas. "XXI Congreso de alienistas y neurologistas. - Presse Médicale", 9 Agosto 1911, N. 63, 654.
**Laignel Lavastine y Jonnesco V.** — Seis tipos histológicos comunes de la hipófisis humana. "Soc. Anatomique", 30 Noviembre 1912. In "Presse Médicale", 4 Diciembre 1911, N.º 100, 1018, "Revue Neurol.", 1913, I, 499 y "Societé Anatomique", 30 Noviembre 1912.
**Laignel Lavastine y Jonnesco V.** — Hipófisis patológica de una demente precoz.
**Laignel Lavastine y Jonnesco V.** — La hipófisis de los paralíticos generales. "Soc. Anatomique", 30 Noviembre 1912. In "Presse Médicale", 4 Diciembre 1912, N. 100, 1018.
**Laignel Lavastine y Jonnesco** — Investigaciones histológicas sobre la hipófisis de los psicopatas. "Encéphale", 10 Enero 1913, 25-43.
**Laignel Lavastine** — Diabetes insípida de origen sifilítico mejorada por el neosalvartan. "Soc. de Neurologie", 5 Marzo 1913. In "Presse Med.", 14 Marzo, N.º 21, 209.
**Laignel Lavastine y Bardoc** — Obesidad por sarcomia yusta hipofisiario. "Soc. Med. des Hôpitaux", 13 Febrero 1914. In "Presse Médicale", 18 Febrero 1914.
**Lanari A.** — Accesos de asma consecutivos a la acción del principio activo hipofisiario, "Argentina Médica" 6 Setiembre 1913, N.º 36, 710.
**Lancereaux** — "1.º Traité d'Anat. Path.", III 732, "2.º Traité d'Anat. Pathol." 1899, III, 733. "Traité de la syphilis", 2.ª edic. París 1873, 288. "Bull. Soc. Anat.", 1869, 105.
**Lancereaux E.** — De las trofoneuorsis de las extremidades. La trofoneurosis acromegálica; su coexistencia con el bocio exoftálmico y la glucosuria. "Sem. Medicale", 1895, 61.
**Lancereaux** — Las glándulas vasculares sanguíneas y su rol durante el crecimiento. Semaine Médicale", 1892.
**Lancereaux** — Crecimiento y glándulas vasculares sanguíneas (tiroides y pituitaria). Su papel respectivo en el génesis de la acromegalia. "Cincuentenario de la Soc. de Biol.". Tomo Jubilar, 1899, 573.
**Lancereaux y Thiroloix** — La trofoneurosis acromegálica. "Semaine Médicale", 1895.
**Lancereau** — Trofoneurosis acromegálica, su coexistencia con el bocio exoftálmico y la glucosuria. "Gaz. des Hôpitaux", 14 Noviembre 1908.
**Landrieux y Wahl** — Un caso de acromegalia, "C. r. Soc. de Biolog.", 1903.
**Landzert Th.** —Sobre el canal craneofaríngeo en el craneo de los recién nacidos. "Petersburger. Med. Zeitsch.", 1868, XIV, N.º 3.
**Lange O.** — Sobre casuística de las afecciones de la hipófisis y vecindad como sobre el conocimiento de la hemianopsia binasal. "Klin. Monastblatter fur Augenheilkunde", 1913, LI, 15.
**Langen** — De hypophysis cerebri disquisitione microscópica. "Tesis de Bonn", 1864.
**Langer** — Gigantismo. "Deuksch. d. k. Akad. d. Wissensch." Wien 1871.
**Langer F.** — Sobre tumores quisticos del infundíbulo cerebral. "Zeitschr. f. Heilkunde", 1892, XIII, 57-68.
**Langley J. N.** — Observaciones sobre músculo privado de inervación y sobre músculo en regeneración, "Journ. of Physiol.", 1917, LI, N. 6, 377.
**Langmead F.** — Distrofia adiposo genital con sífilis congenita. "Brit. J. Child. Dis.", 1917, XIV, 55, in "Endocrinology" I, N. 4.
**Lanz** — Exito operatorio después de una extirpación de un tumor de la hipófisis. "Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 31 Agosto 1912, II, N.º 9.
**Lanz O.** — Curación operatoria de un tumor hipofisiario. "Nederl. Tijdschr. v. Geneesk", 1912, II, an in "Munch. Med. Woch.", 1913, 717.
**Lanzert** — Sobre el canal craniofaringeo en el craneo de los reciên nacidos. "Zeit. fur die med. Wissenchaften", 1869.
**Lapersonne de** — Acromegalia y hemianopsia bitemporal. "Archiv. d'Ophtalmologie, 1905, 457. In "Revue Neurol.", 822.
**Lapersonne de y Cantonnet** — Hemianopsia homónima lateral por tumor hipofisiario sin acromegalia. "C. R. de l'Acad. des Sciences", París, 1910, 3-1. "Revue Neurol.", 1910, 120.
**Lapersonne de y Cantonnet** — Pertubaciones visuales producidas por los tumores de la hipófisis sin acromegalia. "Arch. d'Ophtal.", 1910, 65. In "Revue Neurol.", 1912, 1, 44.
**Lapersonne** — Valor semiológico de las alteraciones oculares en el diagnóstico de los

tumores de la hipófisis. "Revue des Sciences Méd. et Biolog.", Abril 1914, I, N. 2. In "Presse Med.", 1914, N.º 61.
**Larroque, Ramond L., Beurmann de** — (Ver Beurmann, L. Ramond y Larroque).
**Lascano J. C.** — Sobre un caso de endometritis decidual. "Revista del Círculo Médico de Córdoba", Octubre y Noviembre 1912, Año II, Nros. 7-8, 267.
**Lascano J. C.** — Los productos hipofisiarios en Obstetricía. Sobre algunos casos ensayados con el principio activo infundibunlar de Houssay. "Rev. del Círculo Médico de Córdoba", Diciembre 1912, Año II, N. 9,291.
**Laubry y Caussade** — (Ver Caussade y Laubry).
**Launois y Huchard** — (Ver Huchard y Launois).
**Launois y Roy** — Gigantismo e infantilismo. "Nouv. Icon. de la Salpétriere", Noviembre 1902 y Junio 1909. "Soc. de Path. comp.", 9 Diciembre 1902. "Revue Intern. de Med. et Chir.", Diciembre 1902. "Soc. de Biol." 1.º Enero 1903. "Soc. de Neurologie", 6 Noviembre 1902 y 15 Enero 1903.
**Launois** — Glucosuria e hipófisis "Arch. gen. d. Med.", 1903.
**Launois** — Sobre la existencia de restos embrionarios en la parte glandular de la hipófisis humana. "Soc. de Biologie", 12 Diciembre 1903. 1578.
**Launois** — Las células siderofilas de la hipófisis en la mujer encinta. "Compt. Rend. de la Soc. de Biolog.", 1903, LV, 450.
**Launois P E y Mulon P.** — Las células cianófilas de la hipófisis en la mujer encinta. 'Compt. Rend. Soc. de Biologie", 1903.
**Launois y Roy** — Autopsia de un gigante acromegálico y diabético. "Nouv. Iconogr. de la Salpétriere", 1903, 163, 181. "Revue de Neurologie" 15 Noviembre 1902 y 30 Enero 1903, 92.
**Launois y Roy** — Glicosuria e hipófisis. "Compt. Rend. Soc. de Biolog.", 1903, 382. "Arch. Gen. de Medec.", 1903, 382. "Revue Neurolog." 1904, 540.
**Launois y Mulon** — Estudio sobre la hipófisis humana al fin de la gestación. 'Compt. Rend. de l'Assoc. des Anat.", sess. 5, 1903, Lieja.
**Launois y Mulon** — Estudio sobre la hipófisis humana al fin de la gestación. "Annales de Gynécologie et d'Obstétrique", Enero 1904. 2.
**Launois, Loeper y Esmonet** — Secreción grasosa de la hipófisis. "Soc. de Biologie". 1904.
**Launois P E** — Investigaciones sobre la glándula hipofisiaria del hombre. "Thése doct. en sciences", París, 1904.
**Launois** — "Comunication a la VI Reunión des Anatomistes Toulouse". "Presse Médicale", 1904, N. 33.
**Launois P. E.** — Investigaciones sobre la glándula hipofisiaria del hombre. 1904, "Masson, ed., París - Thése Faculté des Sciences", París 1904.
**Launois y Roy** — Estudio biológico de los gigantes. "París", 1904, "Masson", edit.
**Launois y Cleret M.** — El sindrome hipofisiario adiposo-genital. "Gazette des Hopitaux", 13 y 18 de Enero 1910, LXXXIII, Nos. 5-7, 57 y 83.
**Launois P. E. Pinard M. y Gailian A.** — Sindrome adiposo-genital con hipertricosis, perturbaciones nerviosas y mentales, de origen suprarrenal. "Gazette des Hópitaux, 13 Abril 1911, Año LXXXIV, N. 43, 649-654.
**Launois P. E. y Petit J. L.** — Una enana raquítica de 77 años. "1.er Congreso Internacional de Patología Comparada", 17-23 Octubre 1914.
**Launoy** — Causas y consecuencias de la prolongación de la osificación del cartílago de conjugación. "C. R. de la Soc. des Anatomistes V Sess.", Liege, Abril 1909.
**Laurent O.** — Hiperpituitarismo e hipopituitarismo. "La Clinique" 15 Abril 1910, Año 5, N. 15,234. In "Revue Neurologique".
**Lavieille** — Un nuevo caso de acromegalia. "Journ. de Med. de Bordeaux" 1894. In "Revue Neurolog.", 1894, 406.
**Lawford J. B.** — Caso de lesiones en la región de la hipófisis. "Proceed. of the Royal Soc. of. Med. of London", 5 Febrero 1913, VI, N. 5, (sec. Oftalm.) 58. In "R.", 1913, II, 440.
**Lawrence** — Hipertrofía del cuerpo pituitario sin acromegalia. "Soc. patológica de Londres". In "British Med. Journ." 8 Abril 1899, 851.
**Leake (Henry K.)** — Algo sobre Pituitrina. "Texas Med. News", Enero 1913.
**Lecéne P.** — Intervención quirúrgica sobre la hipófisis en un caso de acromegalia. Presse Médicale", 1909, N.º 85, 747. In "Soc. Nerolog. ", 15 Junio 1909.
**Lecéne y Roussy** — Tumor de la hipófisis en la acromegalia. "Revue Neurologique", 1909, 815.
**Leche W.** — Sobre algunos estados del desarrollo de la Hypophysis cerebri (Trinaceus). "Biolog. Foereninges forhandlungar", 1888, I,. "Jarhrber, uber die Fortschr. der Anatom. u. Phys". Leipzig 1891.
**Leclerc** — "Rev. de Med.", 1887, 977.
**Leclerc** — Relato de la autopsia de un acromegálico concerniendo un enfermo presentado a la Soc. de Medicina en la sesión del 17 Diciembre 1910. "Lyon Medical", 7 de Julio 1912, CXIX, N. 27. In Revue Neurol., 1913, I, 481.
**Leclerc y Magdinier** — Acromegalia. "Soc. Nat. de Med. de Lyon" 19 Diciembre. "Lyon Médical", 12 Febrero 1911, CXVI, N. 7.
**Leclerc y Bertove** — Sobre un caso de tumor de la hipófisis con sindrome adiposo genital. "Soc. Med. des Hop. de Lyon" 30 Junio 1914. "Lyon Médical", 21 Julio, CXXIII' N. 28, 70-74.
**Le Count E. R. y Mitchel L. J.** — (Ver Mitchel y Le Count).
**Le Double A.** — El canal craneofaríngeo, hipofisiario o pituitario en el hombre. "Bull. et Mem. de la Soc. d'Antropol. de París", 1903, serie V, IV.
**Lee C. G.** — Un caso de aumento del cuerpo pituitario. "Lancet" 5 Noviembre 1910, 1346.
**Leegard F.** — Tumor retrofaríngeo de tejido de igual extructura que el del cuerpo pituitario. "Arch. f. Laryngol" (Berlín, 1917, XXXI, N. 2; in "Endocrinology", 1918, II, N. 1, 63.
**Leger** — Contribución al conocimiento del aspecto radiográfico de los tumores visibles del craneo con especial consideración de los tumores hipofisiarios. "Fortschritte aufden Gebiete der Rontgenstrahlen", 18 Marzo 1914, XXI, N. 6.
**Legnani y Ascoli** — (Ver Ascoli y Legnani).
**Legros R.** — Desarrollo de la cavidad bucal de la Amphyoxus lanceolatus. "Arch. d'Anat. microsc.", 1897, I, 497.
**Lehman** — Sobre la acción de los extractos hipofisiarios. "Zentralb. fur Gynak", 1912, N. 33.
**Lehmann** — Acción de los extractos hipofisiarios. "Munch. Mediz. Woch." 1912, 2068.
**Lehmberg (St. Louis)** — Efecto notabilísimo de la Pituitrina, en un caso de supesta paralisis uterina. "Notas terapéuticas, (P. Davis Co.)", 1913.
**Leidi E.** — El sindrome hipofisiario adiposo genital. "Riv. Critica di Clin. Med.", 1910, N. 9.
**Lejonne, Dupuy y Dutemps** — (Ver Dupuy, Dutemps y Lejonne).
**Leko** — Morfología, anatomía, topografía y cirugia de la hipófisis cerebral. "1er. Con-

greso jugoeslavo de Medicina Operatoria", Belgrado, 5-7 Setiembre, 1911. In "Srpsk. Arch. zatzelokoupno lekartsvo", Octubre 1911, XVII, N. 214, 551, 641.
**Lemann y Wart von** — Un caso de infantilismo con ausencia de la tiróides y tumor de la pituitaria. "Arch. of intern. Med.", Mayo 1910, V, 519.
**Lenormant Ch.** — El estado actual de la cirujía de la hipófisis. "La Presse Médicale", 1913, N. 30, 298.
**Leonardi E.** — La enfermedad de Addison y las secreciones internas. "Il Policlínico" (sezione medica) 1909, Anno XVI, 354.
**Leonhardt M.** — Investigaciones experimentales sobre el significado de la tiroides para el crecimiento del organismo. "Virchow's Archiv", 1894, CXLIX, 341.
**Leopold S.** — Placas óseas de la pía aracnoides y su relación con la enfermedad en la acromegalia. "The Journ. of nervous and mental diseases" Setiembre 1908. In "Revue Neurol.", 1909, 761.
**Leotta** — Sobre la patología y patogenia de la acromegalia y sobre su tratamiento quirúrgico. 'Policlínico" (sez. prat.) 1911, Anno XVIII, f. 17, 531.
**Leotta** — Bocio hipofisiario hiperplástico con acromegalia y contribución a la patología y cirujía de los tumores hipofisiarios. "Il Policlinico", Mayo 1912, XIX, f. 5 y Setiembre y Octubre 1912.
**Lequex** — Société d'Obst. et de Gynécol. de París" Julio 1912. Ver "Arg. Médica", 1913, N. 22, 435.
**Lereboullet, Faure Beaulieu y Vaucher** — Infantilismo y diabetes insípida. Rol de la hipófisis. "Nouv. Iconogr. de la Salpétriere", 1913, 410.
**Lereboullet y Faure Beaulieu** — Efecto de la opoterapia hipofisiaria sobre la poliuria de la diabetes insípida. "Soc. Médicale des Hopitaux", 21 Marzo 1914. In "Presse Med.", 1914, N.° 24, 233.
**Lereboullet y Faure Beaulieu** — Efectos de las inyecciones subcutáneas de extracto hipofisiario en la diabetes insípida. "Soc. Médicale des Hopitaux", 1914, XXXVII, 517.
**Lereboullet y Faure Bealieu** — Efecto de la opoterapia hipofisiaria sobre la poliuria de la diabetes insípida. "Soc. Med. des Hopitaux", 21 marzo 1914; in "Presse Méd.", 1914, N.° 24, 233.
**Lereboullet P. y Mouzon** — Infantilismo hipofisiario y sífilis. "Soc de Neurologie", Julio 1917.
**Lereboullet** — Diabetes insípida e hipófisis. 'Anales de la Facultad de Med. de Montevideo", 1917, 2, Nos. 11-12, 712.
**Leri A.** — Hipófisis en enfermos mentales. "Congrés de Neurologie de Dijon", 1908. In "Revue Neurol." 1908, 855.
**Leri** — Infección de la hipófisis por la vía de los senos esfenoidales. "Soc. de Neurologie", 13 Noviembre 1913. In "La Presse Médicale" 1913, N. 94, 947.
**Leriche R. y Poncet A.** — (Ver Poncet y Leriche).
**Leroîs** — Tumores de la hipófisis. "The Journ. of Americ. Med. Assoc.", 17 Setiembre 1910, IV, N. 12.
**Lesieur Ch., Cluzet, Giraud** — Acromegalia fustra con disminución de volúmen y desformación de la silla turca. "Lyon Médical", 1914, CXXII, 843.
**Leva J.** — Sobre acromegalia familiar. "Med. Klin." Berlín 1915, XI, 1266.
**Levi** — De la acromegalia. "Arch. Gen. de Medecine", 1896, III.
**Levi** — Contribución al estudio del desarrollo del primordial craneo cartilaginoso del hombre. "Arch. f. Mikr. Anat.", 1900.
**Levi E.** — La cura operatoria de los tumores de la hipófisis. "Rivista Crítica di Clinica Medica", 1907, N. 41.
**Levi L. y Rothschild H. de** — Miopatía atrófica progresiva o miatonia mejorada por la opoterapia hipofisiaria. Consideraciones sobre la acción de la hipófisis sobre el sistema muscular. 'Revue Neurologique", 1907, 613.
**Levi L. y Rotschild H.** de — Opoterapia hipofisiaria. "Soc. de Neurologie", 7 Febrero, 1907.
**Levi L. y Rotschild de** — Sobre un caso de miopatía atrófica progresiva o de miatonía mejorada por la opoterapía hipofisiaria. "Soc. de Neurologie", 6 Junio 1907.
**Levi L. y Rothschild de** — Fisiopatología del cuerpo tiroides y de la hipófisis. "O Doin", edit. París 1908, 2.° tomo 1910.
**Levi H.** — Contribución al estudio del tipo Lorain. "Nouvelle Iconogr. de la Salpétriere", 1908, Nos 5 y 6.
**Levi E.** — Persistencia del canal craneofaríngeo en 2 cráneos de acromegálicos e importancia de este nuevo hecho en relación con la patogenia de la acromegalia y de los sindromes hipofisiarios en general. "Rivista Critica di Clinica Med.", 1909, N. 23. "Arch. di Fisiología", Mayo 1909.
**Levi E.** — Persistencia del canal craneofaringeo en 2 craneos acromegálicos; significado e importancia de esta nueva noción, para la patogenia de la acromegalia, "Il Policlinico", 1909. "Revue Neurologique", 1909, 533.
**Levi E.** — Hipófisis y acromegalia y relación con la persistencia del canal nasofaríngeo. "Arch. di Fisiología", 1909, VI, 284, 286.
**Levi E y Franchini J.** — Contribución al conocimiento del gigantismo con un estudio completo del recambio material en esta enfermedad. "Nouvelle Iconogr. de la Salpétriere", 1909, XXII, Nos 4 y 5, 449-471 y 566-578.
**Levi H.** — Ensayo sobre la patogenia de los sindromes hipofisiarios en general y de la acromegalia en particular. "L'Encéphale" 10 Mayo 1910, Año V, N.° 5, 565, 590.
**Levi L. y Wilborts** — Hipófisis y sistema piloso. "Soc. de Biologie", 18 Mayo 1912, 785. In 'Presse Médicale", 22 Mayo 1912, N. 42, 450.
**Levi L. y Barthélemy** — Obesidad colosal con infantilismo. Sindrome adiposo genital sin tumor hipofisiario. Buenos efectos de la opoterapia hipofiseotesticular. "Soc. Med. des Hópitaux", 19 Julio 1912. In "Presse Médicale", 24 Julio 1912 N. 60, 626.
**Levinger** — Contribución a la operación de los tumores de la hipófisis y desnudamientos de los senos cavernosos. "Zeitschr. f. Ohrenheilk", XLIV, 3, 22. In "Centralbl. f. Chir." 1912, N. 3.
**Levinger** — Contribución a la topografía de la hipófisis, del seno cavernoso y de la carótida interna: addendum al trabajo: "Sobre la operación de los tumores hipofisiarios y sobre el descubrimiento del seno cavernoso. "Zeitschr. fur Ohrenheilkunde und f. d. Krankheiten der Luftwege", Mayo 1912, LXV, f. 1.
**Levinger** — Sobre la operación de los tumores de la hipófisis y sobre el descubrimiento del seno cavernoso en las trombosis infecciosas de los senos. "Aertzl. Verein Munchen", 8 Mayo 1912. "Munch. Mediz. Woch.", 10 Setiembre 1912, LIX, N.° 37, 2028.
**Levy y Cluzet** — (Ver Cluzet y Levy).
**Levy** — Contribución a la casuística de los tumores hipofisiarios. "Tesis Berlin" 1890.
**Levy L.** — Glucosuria provocada en el perro por inyección de líquido cefaloraquideo, de acromegalico. "Revue de Med.", Junio 1914. In "Pathológica", Enero 1915, VII, N. 148, 284.
**Lewandowsky** — Los fundamentos de la organoterapia. "Zeitschr. fur diatet physikal Therapie", V, 74.
**Lewelys, Barker y Hodge** — (Ver Barker, etc.).

**Lewin J.** — Teorias sobre la fisiología y la patología de la hipófisis. "Inaug. Diss. Med. Fak." (Berlín) 1906.
**Lewis L. y Cushing Harvey y Reford** — (Ver Cushing Harvey y Lewis F. Reford).
**Lewis J. D.** — Hiperplasia de las células cromófilas de la hipófisis como causa de acromegalia. "John Hopkins Hospital Bull.", Mayo 1905, XVI, N. 170, 157-165. In "Revue Neurologique" 1905, XIII, 1044.
**Lewis D.** — Contribución acerca de los tumores de la hipófisis. "The Journ. of the Amer. Med. Assoc.", 17 Setiembre 1910, LV, 1002-1008.
**Lewis D. Miller J. L. y Matthews S. A.** — (Ver Miller, Lewis y Matthews). — (Ver Miller y Lewis).
**Lewis D. Miller J. y Matthews S. A.** — Efectos sobre la presión sanguínea de las inyecciones venosas de extractos de los varios componentes anátomicos de la hipófisis. "Arch. Int. Med." 1911, VII, 785-800.
**Lewis D. y Matthews S. A.** — La parte intermedia. Sus relaciones con la diabetes insípida. "Transactions of the Chicago Path. Soc.", 1.º Febrero 1913, IX, 16-22. In "Journ. de Phys. et de Pathologie Gen.", Mayo 1913.
**Lewis D. y Miller J. L.** — La relación de la hipófisis con el crecimiento y el efecto de la alimentación con lóbulo anterior y posterior. "Arch. of Intern. Med.", 1913, XII, 137-145.
**Lewis Neilson Clark** — Efecto de la substancia pituitaria sobre la producción de huevos de la gallina doméstica. "The Journ. of Biolog. Chemistry", Octubre 1915, XXII, N.º 3, 485.
**Lewis Dean** — Aparición de la substancia presora en la pituitaria fetal. "Journ. Exper. Med.", New York, 1916, XXIII, 677. In "Physiological Abstracts", 1916 Julio, I, N.º 4, 167.
**Lhermitte y Claude H.** — (Ver Claude H. y Lhermitte).
**Lhermitte M. J.** — Hiperplasía de la hipófisis en la esclerosis en placas. "Revue Neurologique", 1910, 665.
**Lhuerre** — Vascularización sanguínea de la glándula hipofisiaria del hombre. "Tesis de Burdeos", 1910-11.
**Lhuerre H. E. A.** — De la vascularización sanguínea de la glándula hipofisiaria del hombre. "Tesis de Burdeos". Imp. Com. et Industr., 1912.
**Lichtwitz L. y Stromeyer F.** — Investigaciones sobre las funciones del riñón. La función del riñón en la diabetes insípida. "Deutsche Archiv f. Klin. Mediz.", 1914, CXVI, fsc. 1-2, 127.
**Lieb** — Acción farmocológica de las drogas ecbólicas. "Zentralb. f. Gynakol", 1914, número 22.
**Liégeois** — De las glándulas vasculares sanguíneas. "Tesis de Paris", 1860.
**Liepmann** — Los extractos hipofisiarios en Obstetricía. "Therap. Monatsh", 1912, 8. In "Munch. Med. Woch.", 1912.
**Lietaud** — Anatomía histórica y práctica. París, 1776, I, 585.
**Lieven** — Sobre la acción del extracto hipofisiario. "Zentralb. fur Gynak.", 8 marzo 1913, XXXVII, N.º 10.
**Lima Verde Miguel** — Endocrinismo hipofisiario. "Tesis de Bahía", 1913.
**Lindemann W.** — Sobre síntesis de ocitócicos y un nuevo ocitócico. "Berl. Klin. Woch", 1913, N.º 44. In "Zentralb. fur Gynak.", 1914, N.º 22, 827.
**Lindemann H. E.** — Pituitrina en obstetricía. "Amer. Journ. of obst. and dis. of w. and Children", 1914. In "Zentral. fur Gynak", 1914, N.º 25, 928.
**Linsmayer** — Un caso de acromegalía. "Wiener Klin. Woch.", 1894, VII, 16, 294.
**Lint von y J. Coppez** — (Ver Van Lint y Coppez).
**Linzenmeier (Kiel)** — La importancia de los preparados hipofisiarios en la hebosteotomía. "Zentralb. fur Gynak.", 1913, Nos. 5-6.
**Lithauer** — Un caso de acromegalía. "Deutsche Med. Woch.", 1898.
**Littré** — Observaciones sobre la glándula pituitaria de un hombre. "Mémoires de l'Académie des Sc. de París 1707, 1730.
**Litzenberg J. C.** — Pituitrina en Obstetricía. "St. Paul Med. Journ.", Agosto 1913. In "Z. fur Gynak.", 1913, N.º 47, 1737.
**Livierato S. y Cosmettatos G. F.** — Sobre tumores de la región hipotalámica del cerebro intermedio. "La Rif. Med.", 24 Abril 1916, N.º 17, 449.
**Livingston A. E.** — Castración; efecto sobre el peso de la Pituitaria y otras glándulas de secreción interna en el conejo. "Am. Journ. Phys.", (Balt.), 1916, XL, 153. In "Phys. Abstracts", Julio 1916, I, N.º 4, 166.
**Livingston A. E. y May Degener L.** — (Ver May Degener y Livingston).
**Livon Ch.** — Secreciones internas. Glándulas hipertensoras. "C. R. Soc de Biologie", 22 Enero 1898.
**Livon Ch.** — Acción del extracto de cuerpo pituitario sobre el neumogástrico. "Ass. francaise pour l'avancement des sciences. Congreso de Nantes", Agosto 1898. "In "Revue Neurol.", 1898, 868.
**Livon Ch.** — Cuerpo pituitario y tensión sanguínea. "C. R. Soc. de Biolog.", 4 de Marzo 1899, 176.
**Livon Ch.** — Secreciones internas y presión sanguínea. "XIII Congrés International de Médecine", Paris, 8 Agosto 1900, 206.
**Livon Ch.** — Notas sobre las células glandulares de la hipófisis del caballo. "C. R. Soc. de Biologie", 1906, LVIII, 1159.
**Livon Ch.** — Sobre el rol de la hipófisis. "Reunión Biolog. de Marseille", 17 Junio 1907. "Compt. R. Soc. de Biol", 1907.
**Livon Ch.** — Penetración por vía nerviosa de la secreción interna de la hipófisis. "C. R. de la Soc. de Biol.", 1908, 774. "Reunión Biol. de Marseilles", 15 Diciembre 1908.
**Livon Ch.** — ¿Es la hipófisis un centro reflejo circulatorio? "Marseille Médical", 1908, XLV, 745-758.
**Livon Ch.** — Contribución a la fisiología de la hipófisis. "Journ. de Phys. et de Pathol. gener.", 1909, XI, 16.
**Livon Ch.** — Presentación de un perro hipofisectomizado. "Reunión Biol. de Marseille", 18 Febrero 1908. "C. R. Soc. de Biol.", 1908, LXIV, 372.
**Livon Ch.** — Adiposis hipofisiaria experimental. "C. R. Soc. de Biolog.", 1911, LXXI, 47.
**Livon Ch.** — Contribución a la fisiología de la hipófisis. "Journ. de Phys. et de Pathol. générales", 15 Enero 1909, XI, N.º 1, 16-17.
**Livon Ch. y Peyron** — Lesiones del sistema endócrino consecutivas a una hipofisectomía subtotal que produjo la muerte a los ocho meses. "C. R. Soc. de Biol.", LXXI, 49.
**Livon Ch.** — Inexitabilidad de la hipófisis. "C. R. Soc. de Biol.", 1908, LXV, 177.
**Livon Ch.** — Penetración por vía nerviosa de la secreción interna de la hipófisis. "C. R. Soc. de Biol.", 1909, LXV, 744.
**Lucien M.** — Las celulas cianófilas del lóbulo posterior de la hipófisis humana "C. R. Soc. de Biol.", 1909, LXVII, 743.
**Livon Ch.** — Acción diferente de los lóbulos de la hipófisis sobre la sangre del perro. "C. R. Soc. de Biol.", 1909, XLVII, 618.
**Livon Ch.** — Hipófisis. "Artículo del Diccionario de Fisiología de Richet", 1909.

**Livon Ch.** — Algunos datos sobre las dimensiones y el peso de la hipófisis. "Marseille Médical", 15 Noviembre 1909, 683-690.
**Livon Ch.** — Penetración por vía nerviosa de la secreción interna de la hipófisis. "Reun. biol. Marseille"; "C. r. Soc. de Biol.", 1909, LXV, 744-745.
**Livon Ch.** — Adiposis hipofisiaria experimental. "C. R. Soc. de Biolog.", 1911, LXXI, 47.
**Livon Ch. y Peyron** — Lesiones del sistema endócrino consecutivas a una hipofisectomía subtotal que produjo la muerte a los ocho meses. "C. R. de Biol.", 1911, LXXI, 49.
**Livon Ch. y Peyron** — Sobre los pigmentoforos del lóbulo nervioso de la hipófisis. "C. R. Soc. de Biol.", 1911, LXX, 730.
**Livon Ch. y Peyron** — Las sinergias hipofisio-glandulares. "Acad. de Méd.", 23 Abril 1912. Trad. in "Arg. Médica", 1913, N.º 12, 225. In "Presse Médicale", 24 Abril 1912, N.º 33, 344.
**Livon Ch. y Peyron** — Sobre los fenómenos de estacionamiento de la substancia colóide en la región interlobar de la hipófisis. "C. R. Soc. de Biol.", 1913, 61. "Reunión Biol. de Marseille", 17 Diciembre 1912.
**Livon Ch.** — Contribución al estudio del suero hipofisiotóxico. "C. R. Soc. de Biol.", 1914, 513.
**Livon J.** — Los extractos hipofisiarios en obstetricia. "C. r. Soc. de Biol.", 16 Julio 1912, 361.
**Lodge Samuel** — Casos interesantes de afecciones intracraneanas. "The British Medic. Journ.", 16 Marzo 1912, N.º 2672, 592-597.
**Loeb** — Hypophysis cerebri y Diabetes mellitus. "Centralb. f. inn. med.", 1898, N.º 35. In "Revue Neurol.", 1898, 854.
**Loeb y Arnold** — Adenoma de la glándula pituitaria. "Virchow's Archiv", LVII.
**Loeper** — (Ver Achard Ch. y Loeper).
— . (Ver Launois, Loeper y Esmonet).
**Loeper y Roy** — Glucosuría e hipófisis. "C. R. Soc. de Biol.", 1903, LV, 382.
**Loeper y Roy** — Gigantismo y acromegalia. "Nouv. Iconogr. de la Salpetriére", 1903, XVI, 163.
**Lofqvist Regnet** — La pituitrina en Obstetricia. "Kongress der Nordischen Chirurg. Vereins no Kopenhagen", 31 Junio-2 agosto 1913. In "Zent f. Gynak.", 1913, número 40, 1476.
**Lombroso** — Caso singular de macrosomia. "Giorn. Ital. Malat. Veneree", 1868, (Trad. por Fraenkel in "Virchow's Archiv", XLVI, 253).
**Lo Mónaco D.** — Sobre la fisiología de algunas partes más o menos agredibles del cerebro. "R. Accademia dei Lincei", Roma, 1900.
**Lo Mónaco y Van Rynberk** — Investigaciones sobre la función de la hipófisis cerebral. "Rev. mensile di Neuropathologia e Psichiatria", Roma, 1901, N.º 9, 2-15; N.º 10, 2-16.. In "Revue Neurol.", 1901, 1045.
**Lo Monaco y Van Rynberk** — Sobre las funciones de la hipófisis cerebral. "Atti Accad. dei Lincei", 1901, X, 117, 212 y 265.
**Long** — Un caso de acromegalia. "Amer. Journ. of Med. Sciences", 1891.
**Lopo de Carvalho** — Un caso de acromegalia. "Rev. port. de Med. e Cir. prat.", 1898, N.º 37, 2. In "Révue Neurolog.", 1899, 27.
**Lorand A.** — Contribución a la patología y terapía de la acromegalia. "Neurologische Centralblatt", 1903.
**Lorand A.** — El origen de la diabetes y sus relaciones con los estados mórbidos de las glándulas vasculares sanguíneas. Paris 1904.
**Lorand A.** — Patogenia de la diabetes en la acromegalia. "C. R. Soc. de Biologie", 1904, 554.
**Loredan y Siccardi** — (Ver Siccardi y Loredan).
**Lorincz L.** — Sobre el empleo de la Pituitrina en Obstetricía. "Gyógyászat", 1912, número 26. In "Z. f. Gynak.", 1913, N.º 30, 1139.
**Lothringer** — Investigaciones sobre la hipófisis de los mamíferos y del hombre. "Arch. fur mikr. Anat.", 1886, XXVIII, 257.
**Lothringer S.** — Sobre la hipófisis del perro. "Mitteilunger der Naturforschen den Gesellschaft in Bern aus dem Jahre", 1886, "Bern.", 1887, 45-59.
**Lounz A.** — Un caso de siringomielia con fenómenos acromegálicos. "Soc. de Neurol. y de psiquiatr. de Moscou", 20 Marzo 1898. In "Révue Neurolog.", 1899, 82.
**Lovellet, Berfeld y Wheelon** — (Ver Berfeld, etc.).
**Lovrich** — Pituitrina en hemorragias uterinas post-abortum y por pólipo. "Wien. Med. Woch.", 1912, N.º 4, 283.
**Lowe L.** — Acceso de la hipófisis. "Neurol. Centralb.", N.º 18, 842. In "Revue Neurol.", 1908, 905.
**Lowe L.** — El desnudamiento de los senos etmoidales y de la parte esfenoidal de la base del cráneo. "Zeutr. f. Chir.", 1909, 521.
**Lowe L.** — Ulterior comunicación sobre desnudamiento de la Hipófisis. "Berl. Klin. Woch.", 1909, 448.
**Lowe L.** — Cirujía de la nariz. Berlín, 1905.
**Lowe L.** — Sobre el acceso al quiasma opt. y a la hipófisis. "Zeitschr. f. Augenh.", 1908, XIX. 456-464.
**Lowe L.** — Ulter. contrib. al acceso de la hipófisis. "Verof. d. Hufeland Gesellsch.", In Berlín, 1909, CI, 177-186. In "Berlin Klin. Woch.", 1909, N.º 10.
**Lowe L.** — Contribución a la cuestión de la operación de la hipófisis. "Deutsche Med. Woch.", 1909, N.º 40.
**Lowe L.** — Sobre hipofisectomía. "3er. Congreso intern. de laringorinología", Berlín, 30 Agosto-2 Setiembre 1911.
**Lowenstein C.** — El desarrollo del adenoma de la hipófisis. "Virchow's Archiv", CLXXXVIII, 1907, 44.
**Lowenstein C.** — Investigaciones anátomo-patológicas sobre dos casos de acromegalia. "Tesis Bonn", 1906.
**Lubarsch O.** — La importancia patológica de la Tiroides, Hipófisis. "Jahresk. fur Arztl. Fortb.", Enero 1912.
**Lubarsch O.** — Contribución al conocimiento de los depósitos pigmentarios existentes en la hipófisis. "Berlín. Klin. Woch.", 1917, LIV, 65-69. In "Phys. Abstr.", II, 2582.
**Lucatello L.** — Sobre la acción diurética de los extractos pituitarios. "XXII Congr. Med. int. di Roma", 1913, 384. "Gazz. degli Osp. e di Clin.".
**Luciani L. y Marrasini A.** — (Ver Marrasini y Luciani).
**Lucien y Parisot** — Hipotrofía de la hipófisis en cuatro casos de bocio. "Soc. de Med. de Nancy", 25 Marzo 1908. In "Presse Médicale", 1908.
**Lucien y Parisot** — Hipertrofia de la hipófisis y cáncer del cuerpo tiroides. "Revue Médicale de l'Est", 1908, 758-759.
**Lucien M. y Parisot** — Variaciones ponderales de la hipófisis consecutivamente a la tiroidectomía. "Réunion Biolog. de Nancy", 8 Diciembre 1908. "C. R. Soc. de Biolog.", 1908, L, 157-174 y 1909, LXV, 771.
**Lucien y Parisot** — Tuberculosis de la hipófisis y diabetes azucarada. "Revue Neurologique", 1909, N.º 15, 970. In "Pathologica", II.
**Lucien y Parisot** — Acción del extracto de hipófisis sobre las tiroides. "C R. Soc. de Biolog.", 1909, LXVI, 675-30 Abril.

**Lucien M.** — Las células cianófilas del lóbulo posterior de la hipófisis humana. "C. r. Soc. de Biol.", 1909, LXVII, 743.
**Lucien M.** — Algunas particularidades histológicas de la hipófisis en el viejo. "C. R. Soc. de Biolog.", 1911, LXX, 487.
**Lucien M.** — El peso, las dimensiones y la forma general de la hipófisis humana en las diferentes edades de la vida. "XIII Congreso de la Asoc. de los Anatomistas", París, 1911, 147-158.
**Lucien M. y Parisot J.** — Sobre la presencia de concreciones calcáreas y de formaciones óseas en la hipófisis. "C. R. de Biologie", 31 Julio 1914, N.º 27, 473.
**Lucien y Parisot** — (Ver Parisot y Lucien).
**Lucien M. y Parisot J.** — Ausencia de la hipófisis y de las suprarrenales en dos fetos monstruosos. "C. R. Soc. de Biolog.", 31 Julio 1914, N.º 27, 474.
**Luger A.** — Para el conocimiento de los tumores diagnosticables con certidumbre por la imagen radiográ°ca con especial consideración a los tumores de la hipófisis. Fort. a. d. Geb. d. Rontgenst.", 1914, XXI, 5605. "Cit. Cushing y Walker".
**Lundborg H.** — El desarrollo de la hipófisis y el saco vascular en los peces óseos y anfibios. "Zoolog. Jahrbericht Abtheilung fur Anatomie und Ontogenie der Thiere", 1894, VII, 667.
**Lundborg H.** — Estudios sobre la participación del ectodermo en la formación del mesenquima en los vertebrados inferiores. "Morph. Jahrsbuch", Leipzig, 1899, XXVII 242.
**Lunghetti B.** — Sobre un caso del llamado tumor del conducto hipofisiario. "Tumori III", 1914, 458. In "Pathológica", Enero 1915, VII, N.º 148, 395.
**Lunn** — Un caso de acromegalia. "Soc. Real de Medic. de Londres". (Sec. Clínica), 10 Diciembre 1909. "Proceed. of the Royal Society of Medic.", Enero 1910, III.
**Luschka** — La hipófisis y la glándula coccigea del hombre. Berlín, 1860, 31. G. Reimer. edit.
**Lusena** — Sobre la patología de la enfermedad de Bassedow. "Cronaca della Clinica Medica di Genova", 1897.
**Luzet** — De la acromegalia. "Arch. Génér. de Medec.", 1898.
**Luzzatto** — Parálisis agitante y esclerodermia. "Riforma Medica" 1911, 779.
**Lyman Green Ch.** — Acromegalia asociada con síntomas de mixedema. "New York Medic. Journal", Octubre 1901. Ibid. 1905, N.º 1403, 846. In "Revue Neurol.", 1902, 310-1906, 134.
**Lynn Thomas J.** — Un caso de acromegalia con el signo diferencial de Wernicke. "British Med. Journ.", 1.º Enero 1895 y 1 de Junio 1895, N.º 1796, 1198.
**Lynn Thomas J.** — Tratamiento paliativo satisfactorio de un caso de acromegalia. "British Med. Journal", 1896, 909.
**Lyonnet y Lacassagne** — Síndome hipofisiario adiposo-genital. "Soc. Med. des Hopitaux de Lyon", 22 Noviembre 1910. "Lyon Médical", año XLIII, CXVI, N.º 1, 1 Enero 1911, 31-33. In "La Gynécologie", 1912, 187.

**Maag C., Houssay y Giusti** — (Ver Houssay, etc.).
**Maase** — Enfermedad de la hipófisis. "Soc. de los Méd. de la Charité", 6 Junio 1912. "Berlin. Klin. Wochenschr.", 29 Julio, XLIX, N.º 37.
**Mac Allister V.** — El tratamiento del shok y del colapso. El valor terapéutico del extracto infundibular. "British Med. Journ.", 1909, 1826.
**Mac Arthur L. L.** — Una vía aséptica de acceso a la hipófisis y su vecindad. "Journ. of the Americ. Medic. Assoc.", 1912, LVIII, N.º 26, 2009.
**Mac Cord C. P.** — Investigaciones sobre la acción hipotensiva de los extractos de las pitiutarias. "Arch. of Intern. Medic.", 15 Noviembre 1911, VIII, 609.
**Mac Cord C. P.** — La existencia de Pituitrina y epinefrina en las glándulas pituitaria y suprarrenal fetales. "Journ. Biol. Chem.", 1915, XXIII, 435.
**Mac Carthy D. J. y Karsner H. T.** — Adenocarcinoma de la tiroides con metastasis en los ganglios cervicales y en la hipófisis. Contribución a la patología de la adiposidad. "The Americ. Journ. of the Medical Sciences", 1912, CXLIV, N.º 6, 834-847.
**Machado V.** (Lisboa) — Semiología radiográfica de la acromegalia. "Rev. portuguesa de Medic. e cirujia pratica", 1898, 168. In "Revue Neurolog.", 1898, 113.
**Macht David J.** — La acción de algunas drogas sobre la arteria pulmonar aislada. "Journ. of Pharm. and. Exper. Therap.", 1914-15, VI, 13.
**Mac Ilroy Luisa** — Acción galactogoga hipofisiaria ha fracasado en aplicaciones terapéuticas. "British Medic. Journ.", 1913, I, 396.
**Mc Ibroy L.** — "Glasgow Med. Journ.", 1913; cit. en "Zentralbl. f. Gynak", 1914, 323.
**Mc Ibroy Luisa** — Toxemia intestinal y sus relaciones con las afecciones obstétricas y ginecológicas. "Glasgow Med. Journ.", 1913; in "Zentralbl. f. Gynak", 1914, N.º 8, 323.
**Mackay G. y Bruce A.** — Epitelioma del canal hipofisiario. "Review of Neurology and Psychiatry", 1909, VII, N.º 7, 445-455. In "Revue Neurolog.", 1910, 214.
**Mackenrodt, Hofbauer, Heimann, Zinsser, Schafer, Sadewasser, Grafenberg, Strassmann** — (Ver Hofbauer, etc.).
**Mackenzie** — (Ver Funk, Mackenzie y Douglas).
— (Ver Schafer E. A. y Mackenzie).
**Mackenzie K.** — Experimental investigación sobre el mecanismo de la secreción láctea, con especial referencia a la acción de los extractos animales. "Quartely Journ. Exper. Phys.", 1911, VI, N.º 4, 305.
**Maclay Miklucho** — Contribución a la anatomía comparada del cerebro. "Jenaische Zeitschrift f. Naturwissenscheft", 1868, 554.
**Mac Neile** — Extracto pituitario en Obstetricia. Relato de un caso de ruptura de Utero. "Am. Journ. Obst." (N. Y.), 1916, XXIV, 432.
**Mac Neyle Lyle** — Resultados del extracto pitutitario en Obstetricía, con relato de ruptura de útero después de su empleo. "Am. Journ. of Obstetrics", 1916, II, 432; (Cit. en "Boletín del Consejo Ncial. de Higiene", Montevideo, 1918, XII, N. 141, 408.
**Macraq** — Acromegalia. "British Medical Journal", 1892.
**Madelung O.** — Sobre lesión de la hipófisis. 'Arch. f. Klin. Chir.", 1904, LXXIII, 1066.
**Madill G. y Allen R. M.** — El empleo del extracto hipofisiario en el parto. "Royal Academy of Medec. of Ireland", 6 Marzo 1914. In "Munch. Med. Woch.", 1904, N.º 31, 1765.
**Madigan J. J. y Moore T. V.** — Distrofía adiposo-genital. Referencia de un caso. "Jorun. Amer. Med. Assoc.", 9 Marzo 1918, LXX.
**Magalhaes Lemos** — Gigantismo, infantilismo y acromegalia. "Nou. Icon. de la Salpetriére", 1911, N.º 1, 1. "Rev. de Sao Paulo", 31 Enero 1911, XIV, N.º 2.
**Magdinier y Leclerc** — (Ver Leclerc y Magdinier).
**Magendie** — Investigaciones fisiológicas y clínicas sobre los líquidos céfalo-raquídeos. París, 1842.
**Mager y Schmuchter.** — (Ver Schmuchter y Mager).
**Maggi** — Respecto del canal craneofaríngeo de algunos roedores. "Rendic. del R. Ist. Lomb. di Sc. e Lett.", 1890, XXIII, serie II.

**Maggi** — El canal cráneo-faríngeo en los antropoides. "Rendic. del R. Ist. Lomb. di Sc. e Lett.", 1891, XXIV, serie II.
**Maggi J.** — El canal craneo-faríngeo en los ictiosáuros homólogo al del hombre y otros mamíferos. "Rendic. del R. Ist. Lomb. di Sc. e Lett.", 1898, 761.
**Maggi** — Sobre el orificio pituitario ectocraneano en los mamíferos. "Rendic. R. Ist. Lomb. di Sc. e Lett.", 1893, XXVI, serie II.
**Magnini M.** — Las funciones del timo y las relaciones entre timo y bazo. "Archivio di Fisiologia", 1 Julio 1913.
**Magnus y Schafer** — Acción de los extractos pituitarios sobre el riñón. "Proceed. of the Physiog. Society", 20 Julio 1901. "Journal of Physiol.", 1901-02, XXVII, 9.
**Magnus Levi A.** — El recambio en las afecciones de algunas glándulas endócrinas. "Noordens Handl di Path. d. Stoffwechsels", 1907.
**Magnus V.** — Tumor hipofisiario tratado con organoterapía. "Norsk Mag. f. Laegevid" (Christianía), 1916, XXVII, 1319.
**Mainzer** — Dos casos de afección de la hipófisis. "Soc. de Medic. de Nuremberg", 16 Enero 1911. In "Munch. Mediz. Woch.", 23 Mayo 1911, XLVIII, N.º 21, 1161-1162.
**Mairet y Bosc** — Investigaciones sobre los efectos de la glándula pituitaria aplicada a los animales, al hombre sano y a los epilépticos. "Arch. de Phys. normale et Patholog.", 1896, 603-613.
**Malcolm J.** — Influencia de la substancia de la glándula pituitaria sobre el metabolismo. "Journ. of Phisiol.", 1903, XXX, Nos. 3 y 4, 270-280.
**Malinowsky M.** — Sobre la acción de la Pituitrina sobre la contracción uterina durante el parto. "Zentralb. f. Gynak.", 1912, N.º 43, 1425.
**Malinowsky M.** — Acción de la Pituitrina sobre la contracción del útero en el trabajo. "Rousski Vratch", 20 Octubre 1912, XI, 1764, 1766, an in "Journ. de Physiol. et de Patholog. génér.", 1913, 421. (Ver "Semana Médica", 1913, 1297).
**Malinowsky M.** — Investigaciones tocodinamométricas sobre la acción de la Pituitrina sobre las contracciones uterinas en el parto. "Monatschr. f. Geb.", 1914, XL.
**Mallet y Ameuille** — (Ver Ameuille y Mallet).
**O'Malley y Beck** — (Ver Beck y Malley).
**Malley O'** — Caso de sarcoma del cuerpo pituitario con autopsia. "New York Med. Journ.", 1910, N.º 1672. In "Rev. Neurol.", 1911, 1, 680.
**Mamrot A.** — Diabetes insípida, distrofias generales con predominio en los órganos genitales, conjunto sintomático unido a una insuficiencia hipofisiaria. "Archiv. des Maladies des Enfants", 1913, N.º 12.
**Mann G. y Cunningham** — (Ver Cunningham y Mann).
**Mann** — Situación de la hipófisis en el esfenóides, an in "Munch. Med. Woch.", 1914, 1582.
**Mann F. C.** — Glándulas endócrinas e invernaciones. "Amer. Journ. Phys.", 1916, XLI, 173-185. In "Physiol. Abstracts", Noviembre 1916, I, N.º 8, 362.
**Manzo y Johnston** — (Ver Johnston y Manzo).
**Mañueco, Parache, Becerro de Bengoa, Chacón, Sánz de Grado, Díaz Carmena, Franco y Recassens** — (Ver Parache, etc.).
**Marañón G.** — Insuficiencia pluriglandular endócrina (síndrome de Addison, atrofía testicular, síntomas giganto acromegálicos. "Rev. Clin. de Madrid", Noviembre 1909, 330. In "Revue Neurol.", 1910, 2, 27.
**Marañón G.** — Lesiones de la hipófisis en un caso de obesidad y de hipoplasia genital. "Bolet. de la Soc. Española de Biología", Mayo 1911, año I, N.º 4, 21.
**Marañón G.** — Contribución al estudio de la acción de los líquidos orgánicos y de los extractos de órganos humanos sobre el ojo de rana enucleado. "Rev. Clín. de Madrid", Octubre 1911.
**Marañón G.** — Investigaciones anatómicas sobre el aparato paratiroideo del hombre. Madrid 1911.
**Marañón G.** — Contribución al estudio de los síndromes pluriglandulares. "Rev. Clín. de Madrid", 15 Junio 1912-VII, N.º 12, 446 y 1.º de Julio-VIII, N.º 1, 11.
**Marañón G. y Aznar C.** — Sobre la acción protectora de diferentes extractos de órganos contra la estricnina. "Bol. de la Soc. Española de Biología", 1913, 302.
**Marañón** — "Boletín de la Soc. Española de Biología", Abril 1914.
**Marañón G.** — Estudio radiológico de los craneos de un gigante y de un gigante acromegálico. "Asoc. Española para el Progreso de las Ciencias — Congreso de Valladolid", 19 Octubre 1915.
**Marañon G.** — Acción del extracto hipofisiario total en ingestión sobre la poliuria de la diabetes insípida. "Boletín de la Soc. Española de Biología", 19 Noviembre 1915.
**Marañón G.** — La doctrina de las secreciones internas, su significación biológica y sus aplicaciones a la patología. "Manuales Corona", 1915.
**Marañón G.** — Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición. Teoría y práctica del tratamiento opoterápico de las enfermedades del metabolismo. Madrid, 1914. "Gutemberg", edit. CCCLXXXV, 2.ª edic., 1916.
**Marañon y Pintos G.** — Lesión traumática pura de la hipófisis. Sindrome adiposo-genital y diabetes insípida. "Nouv. Iconogr. de la Salpetrière", 1916, N. 4, 185.
**Marañón y Pinto** — Lesión traumática del lóbulo posterior de la hipófisis. Síndrome de Frohlich típico. "Real Academia de Medicina de Madrid", 1916.
**Marañon G. y Rosique A.** — Contribución clínica y experimental al estudio de la acción de la hipófisis sobre la diuresis. "Boletín de la Soc. Española de Biología", 30 Marzo 1917.
**Marañón G.** — Diabetes insípida. "Siglo Médico", 1917, LXIV, 36. In "Physiol. Abstracts", Julio-Agosto 1917, II, Nos. 4-5, 273.
**Marburg O.** — Contribución al estudio de la adipositas universalis en tumores cerebrales. "Wien. Med. Woch.", 1907, 2512.
**Marburg O.** — La adiposidad cerebral contribución a la fisiología de la glándula pineal. Wien. Med. Woch.", 28 Noviembre 1908.
**Marburg O.** — La adipositas ceerbralis. Contr. al conoc. de la patol. de la epif. "Deut. Zeit. f. Nervenheilkunde", 1909, XXXVI, 114.
**Marcondes V.** — Ruptura del útero por la acción del extracto pituitario. "Annaes Paulista de Medicina e Cirurgia", 1916, LV, 84.
**Marchetti G.** — La acción del extracto de lóbulo posterior de la hipófisis sobre la presión sanguínea y el corazón. "Riv. Critica di Clin. Medica", 1906, N.º 9.
**Marcuse E. y Wolfsohn G.** — (Ver Wolfsohn y Marcuse).
**Marek R.** — Experimentos ulteriores con Pituitrina. In "Zenk fur Gynak.", 1914, número 21, 784.
**Marek R.** — Sobre un caso de acromegalia del embarazo. "Zentr. fur Gynak", 4 Noviembre 1911, XXXV, N.º 44, 1612-1617, ibid. 1914.
**Marek R.** — Sobre un caso de acromegalia gravídica. "Zentr f. Gynak.", 14 Febrero 1914, N.º 7, 265. In "Presse Medic.", 1914, N.º 25.
**Marenghi** — Sobre la extirpación de las cápsulas suprarrenales en algunos mamiferos. "Rend. R. Ist. Lomb.", 1903, XXXVI. "Lo Sperimentale", 1903, LVII.
**Maresch y Berblinger** — (Ver Berblinger y Maresch).

**Margarot y Baumel** — (Ver Baumel y Margarot).
**Marguliés** — Teratoma de la hipófisis en un conejo. "Neurol. Centralb.", 16 Noviembre 1906. In "Revue Neurol.", 1902, 500.
**Marie** — Sobre dos casos de acromegalia. "Revue de Médecine", 1886, VI, 297.
**Marie** — La acromegalia. (Observación del gigante C.) "Nouv. Icon. de la Salpetriére", 1888, V, 297-333, 1889, III, 45 y 96, 139, 188, 224, 327. "Brain", 1889-90, XII, 59-81, número 1.
**Marie** — La acromegalia (Estudio clínico). "Progrés Médical", marzo 1889, IX, 189-192.
**Marie y Marinesco** — Anatomía y fisiología de la acromegalia. "Arch. de Med. exper. et d'anat. Pathol.", 1891, 539.
**Marie** — Un caso de siringomielia a forma seudoacromegálica. "Soc. Méd. des Hopitaux", 1894.
**Marie Pierre** — Sobre dos tipos de deformación de las manos en la acromegalia. "Soc. Méd. des Hopitaux", 1.º de Mayo 1896, XIII, 413-417.
**Marie P., Marinesco, Statê y Ferrand** — "Soc. de Neurologie", 1901. In "Revue Neurologique", 1901, 27.
**Marina** — Osteoartropatía hipertrofiante néumica parcial y acromegalia. "Riforma Medica", Napoli, 1893. In "Revue Neurologique", 1893, 512.
**Marinesco y Marie** — (Ver Marie y Marinesco).
**Marinesco G.** — De la destrucción de la glándula pituitaria en el gato. "C. R. Soc. de Biolog.", 4 Junio 1892, XLIV, 509.
**Marinesco G.** — Acromegalia, hemianopsia bitemporal y diabetes azucarada. "Soc. de Biol.", 22 Junio 1895.
**Marinesco G.** — Estudio de las manos de acromegáligos por medio de los rayos de Rontgen. "Soc. de Biol.", 13 Junio 1896.
**Marinesco G.** — Tres casos de acromegalia tratados por las tabletas de cuerpo pituitario. "Soc. Méd. des Hopitaux", Nov. 1895.
**Marinesco G.** — Rontgenización región tiroidea (por su función osteogénica) en acromegalia. In "Parhon y Golstein", 355.
**Marinesco G.** — Un caso de enfermedad de Morvan asociada a la acromegalia. "Revista Stüntelor Médicale", 1906, N.º 2. "Revue Neurologique", 1909, 1100.
**Marinesco G.** — Sobre un caso de acromegalia con diabetes. "Revista Stüntelor Médicale", 1907, N.º 5-6. "Revue Neurolog.", 1909, 1492.
**Marinesco y Minea** — Un caso de acromegalia con megalosplancnia. "Roumania Medicala", 1908; in "Revue Neurol.", 1911, 1, 198.
**Marinesco G. y Minea** — Un caso excepcional de acromegalia. "C. R. Soc. de Biol.", (París), 1916, LXXI, 99.
**Mark** — Un caso de acromegalia, una experiencia personal. 1912.
**Mark** — Un caso de acromegalia de hacen 200 años. "The Lancet", 19 Diciembre 1914, número 4764.
**Markeloff G. I.** — Influencia de los extractos de glándulas sin canal excretor sobre la curva ergográfica. "Obosz. psichiat. nevrol.", San Petersburgo, 1912, XVII, 350; "Roussky Kratch", 1913, XII, 1140; cit. según Harrower, "Practical Hormontherapy", 1914.
**Marlow F. W.** — Un caso de enfermedad de la hipófisis. "New York Medic. Journ.", 16 Abril 1910, N.º 1637, 794. In "Revue Neurol.", 1910, 2, 97.
**Marques E., Austregesilo A. y Pinheiro M.** — (Ver Austregesilo A. Pinheiro y Marques).
**Marques y Peyron** — Sobre la acromegalia, acromegalo, gigantismo y sus formas frustras: importancia de los datos radiográficos. "Archiv. d'Electricité Médic. Exp. et Clin.", 10 Enero 1913, XXI, N.º 349.
**Marrassini A.** — Sobre las modificaciones que la castración puede determinar en los órganos glandulares de algunos animales y especialmente sobre las que se encuentran en la hipófisis. "Arch. Italiennes de Biologie", 1910, LIII, 419-431. "Patholó-gica", 15 Junio 1910.
**Marrassini A. y Luciani L.** — Efectos de la castración sobre la hipófisis y algunos otros órganos glandulares. "Arch. Ital. Biol.", 1912, LVI, 395.
xelles", Julio 1906.
**Marrasini A.** — Sobre algunos cambios obtenidos en la hipófisis del perro consecutivos a la castración y después del enevenenamiento por Brk. "VI Congresso della Soc. Ital. di Patologia", Modena, 27-30 Setiembre 1909. In "Pathologica", I, 1908.
**Marro G.** — Investigaciones anatómicas sobre la hipófisis. "Ann. di Fren. e Scienze affini del R. Manicomio di Torino" 1905, XV. In "Revue Neurol.", 1907, 373.
**Marro G.** — Nota sobre la morfología comparada del cuerpo pituitario. "Arch. Ital. de Anat. et de Embriol.", 1911, IX, fsc. 3, 498.
**Marsiglia G.** — La influencia del extracto hipofisiario sobre la curación de las fracturas. "Riforma Médica", 9 Mayo 1914, 505.
**Martin L M y Carlson A J** — (Ver Carlson y Martin).
**Martin W.** — La acción de los extractos pitutarios. "Lancet" 12 Febrero 1910.
**Martinet A.** — Los elementos farmacológicos esenciales de la medicación hipertensora. "La Presse Médicale", 14 Junio 1913, N. 49, 487.
**Martinez Cerecedo** — Dos indicacionees más del parto prematuro provocado. "Revista Ibero Americana de Ciencias Med., Marzo 1912, 156; in 2.º artículo de Zuloaga. "El Siglo Med.".
**Martinez Cerecedo** — La pituitrina en obstetricía. "El Siglo Médico", 29 Junio 1912, 429.
**Martinez G. N.** — Algunos ensayos médicos realizados con el principio hipofisiario de Houssay. "Revista del Círculo Médico de Córdoba", Febrero 1913, Año III, N.º 2, 77.
**Martinotti** — Sobre alguna particularidad de la extructura de la fibra muscular estriada en relación con el diagnóstico de acromegalia. "Annali di Freniatria", 1902, XII, fsc. 1. In "Revue Neurolog.", 1903, 371.
**Martins K.** — Tumor hipofisiario sin acromegalia. "Frankfurter Zeitschr fur Pathologie", (Wiesbaden) 1912, XI, f. 1, 194. In "Munch. Med. Woch.", 1912, 2417.
**Martiri** — Las hipófisis accesorias. "Riv. Crit. di Clin. Med.", 1910, N.º 32.
**Marzochi y Antonini** — Un caso de acromegalia parcial. "Riforma Médica", 22 Enero 1897, N. 17. In "Revue Neurolog.", 1897, 119.
**Masay F.** — La hipófisis. "Tesis de Bruselas", 1908.
**Masay F.** — La acromegalia experimental (2.ª nota preliminar). "Bull de la Soc. Roy. des Sc. Méd. et Natur.", Diciembre 1908.
**Masay F.** — Investigaciones sobre el rol fisiológico de la hipófisis. "Annales de la Soc. Royale des Sciences Médicales et Naturelles de Bruxelles", 1903, XII, fsc. 3.
**Masay F.** — Experencias demostrativas de la acción de un suero hipofisiotóxico (nota preliminar). "Bull. de la Soc. Roy. des Sciences Médicales et Naturelles de Bruxelles, Julio 1906.
**Masay F.** — La hipófisis. "Tesis de Bruselas" 1908.
**Masera G.** — Parálisis múltiples de los nervios craneanos por tumores de la base. "Riv. Crit. di Clin. Méd.", 1908, N.º 50.
**Masera G.** — Sobre un tumor interesante de la base del craneo. "Boll. della Soc. Med. Chir." ,Pavia, 1909.

**Masera G.** — Un interesante tumor de la base del craneo. "Virchow's Archiv", CXCIX, fsc. 3. In "Pathológica", II.
**Masi Oreste** — Influencia de la hipófisis sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. "Arch. di Farmacología sperimentale e Scienze Affini", 1916, XX, 450.
**Mason E. A. y Meyenburg H.** — (Ver Meyenburg y Mason).
**Mass y Friedmann** — Relaciones de la hipófisis con la acromegalía. "Klin. Therap. Wochenschr.", 1900, N.º 46.
**Massalongo** — Sobre la acromegalía. "Riforma Medica", 1892, VIII, 74 y 87.
**Massalongo** — Hipertrofía de la glándula pituitaria y acromegalia. "Revue Neurolog. 1895, 225.
**Massalongo R. y Piazza** — Sindrome hipofisiario adiposo genital post-infecciosa. "La Riforma Médica", 19 y 26 Setiembre 1914, XXX, N. 38-39. In "Pathológica", 1º. Enero 1915, VII, 148, 40.
**Massalongo R.** — Hiperfunción de la hipófisis, gigantismo y acromegalia. "Zeutralbl. f. Nervenheilkunde u. Psychiatrie", 1895, 281.
**Massolongo R. y Piazza C.** — Sobre la patogenia y la etiología de la acromegalia. "Policlinico, (sezione Medica) 1916, XXIII, 42-84.
**Masson** — (Ver Galliard y Masson). (Ver Roussy G., Masson P. y Rappin).
**Massot** — Nota sobre un caso de tumor cerebral con poliuria. "Lyon Médical" 1913, N. 15, 373.
**Matassaru G.** — La acromegalia en los niños. "Tesis de Bucarest". In "Revue Neurolog." 1911, I, 198.
**Mathieu P. y Parisot J.** — (Ver Parisot y Mathieu).
**Matignon** — Eunucos del Palacio Imperial de Pekin. "Bull de la Soc. d'Antropologie", 7 Mayo 1896.
**Matignon** — Acromegalo-gigantismo. "Arch. Gen. de Med.", oct. 1902. "Medec. Moderne", 6 Noviembre 1897. In "Revue Neurolog.", 1898, 112.
**Mattei Ch.** — Anatomía patológica de las glándulas de secreción interna en la atrepsia. "Tesis de Montpellier", 1914.
**Matthaei** — Extractos hipofisiarios en obstetricia. "Dic. Hamburg Gesell", 9 Enero 1912. "Zentr. f. Gyn.", 1912, N.º 12.
**Matthews S. A., Miller J. L. D. D.** — (Ver Miller, etc.)
**Matti H.** — Investigaciones sobre los efectos de la ablación experimental del timo. Contribución al estudio de la fisiología y de la patología del timo. "Mitteilungen aus den Grenzgebisten der Medizin und Chirurgie", 1912, XXIV, fsc. 4-5, 826; in "Journ. de Chirurgie", Agosto 1912, IX, N.º 2, 178.
**Mattirolo y Gamma G.** — Acción de la adrenalina sobre el ojo de los animales tratados con preparados tiróideo e hipofisiario. "Lo Sperimentale", 1913, fsc. IV, 343. Nn "Journ. Phys. et Path. Generales".
**Mattirolo y Gamma** — Sobre la acción cardiovascular del extracto hipofisiario. "Pathologica", 1914, 129.
**Mattirolo G.** — Contribución al conocimiento de la distrofía hipofisio genital. "Riv. de Patholog. nerv. e mentale", XIX, N. 9. In "Pathologica", 1.º Enero 1915, VII, N. 148, 278.
**Maus J.** — Glándula tiroides e hipófisis cerebral. "Tesis Greifswald", 1895.
**Maxwell Samuel S.** — La administración simultánea de pituitaria y timo a pollos en crecimiento. "Univers. of California Public. in Physiol." 1916, V, 5-8; in "Physiol. Abstracts", Agosto Setiembre, 1916, I, Nos. 5-6, 247.
**May Degener Lyda y Livingston A. E.** — Efectos de la tiroidectomía y castración sobre el peso de la pituitaria en el conejo. "Proceed. of the Americ. Physiol. Soc.", XXIV, "American Journ. of Phys.", 1913, XXXI.
**May E. S. y Schmidt C. L. A.** — (Ver Schimdt y May).
**Mayer E.** — Sobre las relaciones entre las glándulas genitales y la hipófisis. "Arch. fu. Gynak", 1910, XC, 300. "Tesis de Leipzig", 1910; "Zentralbl. f. Physiol.", 1910, XXIV, 5 46.
**Means y Hoskins** — (Ver Hoskins y Means).
**Meckel** — Manual de anatomía. París 1825, II, 636.
**Medigreceanu F. y Kristeller L.** — Metabolismo general con especial referencia al metabolismo mineral en un paciente con agromelía complicada con glucosuria. "Jour. of. Biol. Chemistry", 1911, 110.
**Medina** — Peritaltismo intestinal. "Acad. Medicoquirúrgica Española", 1914.
**Meige y Brissaud** — (Ver Brissaud y Meige).
**Meige** — Sobre el gigantismo. "C. R. du Congrés de Neurologie de Grenoble", Agosto 1902. "Arch. Gen. de Med.", Octubre 1902. In "Revue Neurol.", 1903, 175.
**Meige** — (Caso de Hudoverning). Gigantismo precoz con pubertad precoz. "Revue Neurologique", 1903, 533.
**Meige H. y Bauer A.** — Nanismo y Ghetivismo. "La Presse Medic.", 1911, N.º 4, 25.
**Meijers** — Radiografía de los tumores de la hipófisis. "Nederlandsch Tidjschrift voor Geneeskunde", 31 Agosto 1912, II, N.º 9.
**Melchor** — Sobre la cirujía de la hipófisis del cerebro. "Berliner Klin. Woch.", 7 Agosto 1911, XLVIII, N. 32, 17 Noviembre 1911, N. 48, 2179, 2184.
**Melchior E.** — La hipófisis cerebral y su importancia para la cirujía. "Erg. d. Chir. u. Orthop.", 1911.
**Meltzer y Githens** — (Ver Githens y Meltzer).
**Mendel E.** — Un caso de acromegalia. "Berl. Klin. Woch.", 1895.
**Mendel E.** — Acromegalia. Sarcoma del cuerpo pituitario. "Berl. Klin. Woch.", 12 Noviembre 1900, 1031, In "Rev. Neurol.", 1901, 1053.
**Mendel E.** — Observaciones en discusiones concernientes a la intervención operatoria en la acromegalia. "Berl. Klin Woch.", 1903, 67.
**Mendez** — Nuevo tratamiento de la difteria con la Haptinogenina. "Semana Médica", 1917, 1er. semestre, 275-615, 2.º semestre, 166, 177, 463.
**Mengelle L.** — Las glándulas de secreción interna en patología mental. "Tesis de Toulouse", 1909-10.
**Merkel y Berblinger** — (Ver Berblinger y Merkel).
**Merril C. y Hougthon E.** — (Ver Hougthon y Merril).
**Merril C. H.** — Acción diurética de la adrenalina y del principio activo de la glándula pituitaria. "Journ. of Americ. Med. Assoc.", 28 Noviembre 1903.
**Messedaglia** — Lesiones de la hipófisis y glucosuria. "Rev. Sintetiche", Milán, 1903, N.º 30. In "Cushing. Jacobson, etc."
**Messedaglia L.** — Estudios sobre la acromegalia. "Lav. dell'Istit. di Clin. Med. di Pavia", 1908-09, IV, 3-331.
**Messedaglia L. y Tasca P.** — Acromegalia y gigantismo visceral. "Morgagni", Mayo 1908. In "Revue Neurol.", 1909, 762.
**Messedaglia L.** — Observaciones sobre las condiciones del corazón en la acromegalia. "Riv. Veneta di Scienze Mediche", LI, fsc. 1 y 2.
**Metzger** — El empleo de los extractos hipofisiarios en obstetricia, sus indicaciones y contraindicaciones. "París Médical", 1.º Noviembre 1913, 509.
**Mevel** — Contribución al estudio de las alteraciones oculares de la acromegalia. "Tesis de París", 1894.

**Meyenburg H. von** — Diabetes insípida y la hipófisis. "Beitr. pathol. Anat. u. allg. Path.", 1916, LXI, 550-563. In "Phys. Abstracts", Mayo 1916, I, N.º 258, (Cit. "Motzfeldt y Journ. Exp. Méd.", 1917, XXV).
**Meyenburg H. y Mason E. A.** — Diabetes insípida y la hipófisis. "Bertr. Path. u Allg. Path.", 1916, LXI, 550. In "Endocrinology", I, N.º 4, 531.
**Meyer F.** — Sobre la acción de diferentes medicamentos sobre los vasos coronarios del animal vivo. "Archiv f. Anat. u. Physiologie", 1912, 223.
**Meyer E.** — Un caso de afección hipofisiaria con diabetes insípida. "Berl. Klin. Woch.", 12 Agosto 1912, XLIX, N.º 34, 1642. In "Presse Médicale", 1912, N.º 79, 800.
**Meyers M. K.** — Acción de las inyecciones intravenosas de extracto hipofisiario y benzocatequina, así como de una sola inyección de Adrenalina sobre la aorta de conejo. "Centralb. f. Alleg. Path. u. Path. Anatomie", 1909, XX, 109.
**Michaud y Bretón** — (Ver Bretón y Michaud).
**Michel Juilus v.** — Hipofisectomías. "Cit. por Koenig — Berl. Kl. Voch.", 1900, XXXXVII, 1040.
**Michel M. M.** — Opoterapia suprarrenal e hipofisiaria en las miocarditis. "Bull. Gen. de Therap.", 8 Mayo 1910.
**Middleton** — Un caso de acromegalia. "Glasgow Med. Journ.", 1894.
**Middleton** — Mujer enferma de acromegalia. "Glasgow Med. Journ.", 1895.
**Midulla y Bonis** — Ver Bonis y Midulla).
**Miglíacci** — Teoría hipofisiaria de la acromegalia. "Gaz. degli Osp. e delle Clin.", 20 Noviembre 1903.
**Mihalkowicz** — Desarrollo de la hipófisis. "Centralb. fur Med. Wissenschaft", 1874, XI, N.º 20.
**Mihalkowicz** — Cuerda dorsal e hipófisis. "Arch. f. Mikrosk. Anat.", 1877 ,XI, 389.
**Mihalkowics E.** — Nuestra experiencia en 400 abortos. "Z. f. Ginak", 1912, N.º 32, 1060.
**Mikhailoff** — El extracto hipofisiario en la cura de la incontinencia de la orina. "Russky Vratch", Junio 1917.
**Maclay Miklucho N.** — Contribución a la neurología comparada de los vertebrados. "Leipzig" 1870; (Cit. por G. Sterzi).
**Miklucho Maclay N.** — (Ver Maclay Miklucho N.)
**Mikulski A.** — Acromegalia y demencia precoz. "Wien. Klin. Woch.", 1910, 37.
**Mikulski A.** — Demencia precoz. Acromegalia atípica. "Nouv. Icon. de la Salpétriere", 1911, N.º 4, 324-328.
**Miller** — (Ver Edsall y Miller).
— (Ver Lewis D. D. y Miller J. L.)
— (Ver Lewis, Miller y Matthews S. A.)
— (Ver Lewis y Matthews).
**Miller J. L. y Lewis D. D.** — Efectos sobre la presión sanguínea de los extractos hechos con los distintos componentes anatómicos de la hipófisis. "Trans. of the Chicago Patholog. Soc.", 1911, VIII, 133-134; an in "Journ. de Phys. et de Pathol. Gener.", 1911.
**Miller J. L., Lewis D. D. y Matthews S. A.** — Los efectos de los extractos de las diferentes partes de la hipófisis. "Amer. Journ. of Phys.", 1.º Febrero 1911, XXVII, N.º IV. "Proceed. of the Amer. Phys. Society New Haven", Dic. 28, 29 y 30, 1910.
**Miller J. L., Dean D. L. y Matthews S. A.** — Efectos sobre la presión sanguínea de diferentes anatómicos de la hipófisis. "Boston Med. Journ.", 1911, CLXV, 20.
**Miller J. L.** — La importancia clínica de la hipófisis. "La Riforma Medica", 1917, N.º 25, 663.
**Miller y Lewis Dean** — La frecuencia de la glucosuria experimental consecutiva a las inyecciones de extractos de la hipófisis. "Arch. of Intern. Med.", 1912, 601.
**Miller M. M.** — Estudio de la hipófisis en el cerdo. "Anat. Record" (Phila), 1916, X, 226.
**Miller S. y Miller E. M.** — Los efectos de los extractos de órganos sobre la presión sanguínea ."Journ. of Physiol.", 1911, XLIII, 245.
**Miller E. M. y Miller S.** — (Ver Miller S. y Miller E. M.)
**Millioni** — A propósito de la asociación de la acromegalia con el mixedema. "La Riforma Medica", 1913, XXIX, N.º 39.
**Milne** — Caso de gigantismo acromegálico. "Proceed. of the Medic. of London", Enero 1910, 54. In "Revue Neurol.", 1910, 640.
**Minea** — (Ver Marinesco y Minea). — (Ver Parhon y Minea).
**Minelli** — Tumor de la hipófisis sin acromegalia. "Gaz. Med. Italiana", 1903, 31.
**Minerbi y Alessandri** — Acromegalia con sindrome de Stokes Adams y enorme hipertensión arterial. "Accad. delle Scieze Mediche naturali di Ferrara", 11 Enero 1908. In "Revue Neurol.", 1908, 743.
**Minerbi C.** — Tumor de la región hipofisiaria. "Il Policlínico", 1910, Anno XVII, fsc. 37, 1170. (Sez. Prat.)
**Minkowski** — Sobre un caso de acromegalia. "Berl. Klin. Woch.", 1887, N.º 21.
**Minkowski** — Acromegalia y neurofibromatosis. In "Berl. Klin. Woch.", 6 Julio 1914, LI, N.º 27.
**Minkowski** — Gigantismo de tipo acromegálico. In "Berl. Klin. Woch.", 6 Julio 1914, LI, N.º 27.
**Minot** — Tratado de embriología del hombre, 1877, 449.
**Minot** — Embriología humana. "Leipzig", 1892.
**Minot Ch. S.** — Sobre una circulación sanguínea capilares, hasta ahora desconocida de los órganos de los vertebrados. "Proceed. of the Boston Soc. of Nat. His.", 1900, XXIX, N.º 10.
**Mitchel L. J. y Le Count E. R.** — Una necropsia de un caso de acromegalia. "New York Mediz. Journ.", 1899, LXIX, 517.
**Mixter, Halstead, Harvey Cushing** — (Ver Halstead, etc.)
**Mixter y Quacquenboss** — Tumor de la hipófisis (con infantilismo). "Ann. of Surg.", Julio 1910, LII, 15-22.
**Mochi A.** — Apuntes sobre la diuresis y sobre la glucosuria alimenticia en los conejos tratados con extractos de hipófisis. "Atti della R. Accad. di Fisiocritici di Scienze", 1910, serie V, II, Nos. 3-4.
**Mochi A.** — El balance de la soda, de la potasa y de la cal en el conejo después de inyección de extracto hipofisiario. "Riv. di Path. Nerv. e Ment.", 1910, 437-477.
**Modena G.** — La acromegalia. "Riv. Sperim. di Freniatria", 1895, XXIX.
**Modena G.** — Un caso de acromegalia. "Riv. Sperim. di Freniatria", 1903, fsc. 3-4.
**Modena G.** — Un caso de acromegalia con mixedema seguido de autopsia. "Annuario del manicomio provinciale di Ancona", 1903. In "Revue Neurol.", 1905, 302.
**Mohr** — Demostración para la patología de las glándulas de secreción interna. "Munch. Med. Woch.", 1911, LVIII, 542.
**Mohor H.** — Diabetes insípida prolongada consecutiva a una fractura de la base del craneo. "Monast. fur Unfalheilkunde und Invalidemvesen", Diciembre 1912, XIX, N.º 12, 362-363. In "Journ. de Chir.", Marzo 1913, 326.
**Mohr** — Obesidad y glándulas a secreción interna. "31.º Congreso Alemán de Medicina Interna", Wiesbaden, 1914.
**Mollereau M.** — Tumor epitelial de la glándula pituitaria en el caballo. "Bull. de la Soc. de Med. Veterinaire", 1890, VIII, 265.

**Mollow W.** — Un caso de acromegalia y pelagra. "Fortschrift a. d. Geb. d. Rontgenstrahlen", XIII.
**Moncorvo** — Sobre un caso de acromegalia en un niño de 14 meses complicada con microcefalia. "Revue Mensuelle des maladies de l'enfance", París, 1892. "Allgem. Wiener Med. Zeitung", 1895, N.º 2. In "Revue Neurol.", 1893, 227.
**Moiner Vinard, Renon y Delille** — (Ver Renon, Delille y Moiner Vinard).
**Monro** — Observaciones sobre la extructura y funciones del sistema nervioso. Edimburgo, 1783.
**Monro** — Un caso de muerte súbita. Tumor del cuerpo pituitario. "The Lancet", 29 Noviembre 1913, CLXXXV, N.º 4709.
**Montel** — Gigantismo y acromegalia. "Ann. d'hygiene et de Med. coloniale", 1904, N.º 2, 222, In "Revue Neurol.", 1904, 1015.
**Monteverdi y Torrechi** — Un caso de acromegalia. "Riv. Sper. di Freniatria", 1897, XXIII, In "Revue Neurol.", 1898, III.
**Montgomery West** — Cirujía de la hipófisis desde el punto de vista del rinologista. "Journ. of the Americ. Medic. Assoc.", 2 Abril 1910, LIV, N.º 14, 1132.
**Montimer J. D.** — Deben usarse vasocontrictores (epinefrina, pituitrina, etc.) en emergencias especialmente en el Shock vasicular? "Practitioner London", Junio 1915, XCIV, N.º 6.
**Moon R. O. y Rankin G.** — (Ver Rankin y Moon).
**Moon R. O.** — Acromegalia con casos ilustrativos. "Lancet", 1909, 27.
**Moore T. V. y Madigan J. J.** — (Ver Madigan y Moore).
**Moorhead Gillman** — Dos casos de acromegalia. "Medic. Press and Circular", (Londres), 23 Octubre 1912, CXLV, N.º 17.
**Moraczewski** — Recambio en la acromegalia. "Zeitschr. f. Klin. Med.", 1901, XLIII, 336. In "R. Neurol.", 1902, 511.
**Moraes** — Un caso de distrofia adiposo genital. "A Medicina Contemporanea" (Lisboa), 1.º Septiembre 1912, XXX, N.º 3.
**Morandi E.** — Investigaciones sobre la histología normal y patológica de la hipófisis. "Giorn. della Reg. Accad. Medica di Torino", 1904, Nos. 5 y 6. "Arch. per le Sc. Med.", 1904, 28.
**Morawski J.** — La separación del tallo pituitario en el mono. "Zeitschr f. ges. Neurol. u. Psychiat.", 1911, VII, 207-218.
**Morrawski** — Sobre el significado del pedúnculo pituitario. "Pflug. Arch.", 1911.
**Morel** — Las paratiroides. Hermann, edit., 1912, París.
**Mori A.** — Sindromes pluriglandulares endócrinos. "Edit. Tip. V. Bartelli", Perugia, 1913.
**Moritz** — Revista de algunos de los más importantes factores afectados en las operaciones sobre la hipófisis. "The British Journ. of Surgery", Octubre 1913, I.
**Morse M. A.** — Histopatología del sistema nervioso autónomo en ciertas enfermedades nerviosas somáticas y orgánicas. "Journ, Nerv. and mental Dis." (N. Y.), 1916, XIV, 1.
**Mory E.** — Pituitrina como ocitócico. "Tesis Estrasburgo", 1912. "Soc. Med. Arg.", 3897.
**Moscati G.** — Experimento sobre animales privados de la hipófisis cerebral con un nuevo método orbitario. "Atti della R. Accademia Medico Chirurgica di Napoli", 1914, LXVIII, 281-302.
**Moskalew M.** — Casuística de los tumores de la hipófisis sin acromegalia. "Virchow's Archiv", 1910, CCI, 289, 297.
**Moskowiez** — Técnica de las operaciones en la hipófisis. "Wiener Klin. Woch.", 1907, N.º 26, 792.
**Mosler** — Demostración de un caso de acromegalia. "Deuts. Mediz. Woch.", 1890.
**Mosler** — Sobre la llamada acromegalia (paquiacria). Intern. Beitr. zu Virchow's Fetschrift", 1891.
**Mossé y Daunic** — Lesiones anatómicas en un caso de acromegalia. "Bull. de la Soc. Anatimoque", Octubre 1895, 633.
**Mossé** — Un caso de acromegalia asociada al gigantismo. " C. R. Soc. de Biologie", 15 Octubre 1895.
**Mossé** — Notas sobre dos casos de acromegalia. "C. R. de la Soc. de Biologie", Octubre 1895, 686.
Mossé S. — Deformaciones acromegaloides. "Nouv. Icon. de la Salpetr.", 1911, N.º 4. "Revue Neurol.", 1911, 1, 646.
**Moty** — (Presentado por Weinberg). Tumor de la hipófisis. "Société Anatomique", 25 Julio 1913.
**Motzfeldt** — Hipófisis y diuresis. "Norsk. Mag, Loegevidensk.", 1914, XXV, 1292.
**Motzfeldt K.** — Acción del extracto pituitario sobre el riñón. "Boston Med. and Surg. Journ., 1916, CLXXIV, 644-650. In "Physiol. Abstracts.", 1916, Agosto-Septiembre, I N.º 5-6, 247.
**Motzfeldt K.** — Estudios experimentales sobre la relación del cuerpo pituitario con la función renal. "Journ. Exp. Med." (N. Y.) 1917, XXV, 153.
**Mouriquand G.** — Las obesidades de origen glandular. "Journ. Medical Français", 1914, VIII, N. 3, 93.
**Moutier F.** — Acromegalia. Crisis convulsivas equivalentes psíquicos. "Revue Neurologique", 1906, 1082..
**Moxter** — Contribución a la patogenia de la acromegalia. "Charité Analem", 1899.
**Moynihan** — "Abdominal Operations", 1916
**Mueller W.** — Extructura de la hipófisis y del processus infundibuli. "Jenaische Zeitschrift", VII.
**Mulon y Launois** — (Ver Launois y Mulon).
**Muller W.** — Sobre el desarrollo y extructura de la Hypophysis y del processus infundibuli. "Zeitschr. f. Naturwiss", 1871, VI, 354.
**Muller** — Dos tumores de la Hypophysis cerebri. "Leipzig", 1893.
**Muller W.** — Sobre las modificaciones de la menstrución por afecciones cerebrales localizadas. "Neurol. Zeutralb." 1905, XXIV, 790.
**Muller F.** — Expcias obstétricas con Pituglandol Roche. "Soc. Med. Nuremberg", 6 Junio 1912. "Munch. Med. Woch.", 1912, 1933.
**Muller** — Un caso de gigantismo con atrofía de los órganos genitales "Arch. fur Klin. Chirurgie", feb. 1914, CIII, N. 3.
**Muller H.** — Un nuevo método para medir la capacidad del ventrículo derecho y su modificación por medicamento. "Arch. Exp. Path. Pharm.", 1917, LXXXI, 219-246. In "Phys. Abstracts.", Noviembre-Diciembre 1917, II, Nos. 8-9, 483.
**Mummery L. y Symes L.** — Duración del efecto del extracto pituitario sobre la presión arterial. "Journ. of Physiology", 1908, LVI.
**Mummery P. Lockart y Legge Symes W.** — Duración del efecto del extracto pituitario sobre la presión arterial. "Proceed of Physiological Society", 18 Julio 1908. "Journ. of Physiology", 1908, XXXVII, 56.
**Mummery y Symes** — Sobre la production experimental y el control de la atonía vascular del choque quirúrgico. "The British Med. Journ.", Setiembre 1908, 786-790.
**Mummery Lockart** — Tratamiento shock durante anestesia. "Lancet", 1909, I, 913.

**Mummery Lockart** — Patogenia y tratamiento del shock. "British Medic. Journ.", 17 Setiembre 1910, II, 759.
**Munch** — La radiografía de los tumores intracraneanos. "Semaine Médicale", Enero 1903.
**Mundell J. J.** — El estado presente del extracto pituitario en el trabajo. "Journ. Amer. LXXIII, 306.
**Mundell J. J.** — El estado presente del extracto pituitario en el trabajo. "Amer. Med. Assoc.', (Chgo.), 1917, LXII, 1601, in "Endocrinology", I, N.° 4.
**Munzer A.** — La hipófisis. "Ber. Klin. Woch.", 1910, año 47, Nos. 8 y 9, 341.
**Munson J. F. y Sonyea N. J.** — La glándula pituitaria en los epilépticos. Conformación de la silla turca. "Arch. of internal Medic." 1918, XXI, N.° 5, 531.
**Munson J. F.** — Conformación de la silla turca; la glándula pituitaria en los epilépticos. "Arch. of Intern. Med.", 1918, XXI, 6, 531.
**Munzer A.** — Noticia sobre el trabajo de C. Martinotti "Sobre algunas particularidades de extructura de la fibra muscular estriada en relación con el diagnóstico de la acromegalía y las observaciones de I. Schaffers al respecto. "Virchow's Archiv", CLXXI,
**Münzer A.** — La hipófisis. "Berl. Klin. Woch.", 1910, Nos. 8 y 9, 341.
**Munzer A.** — Sobre la localización del instinto sexual. "Berl. Klin. Woch.", 1912, N. 10. In "Z. f. Gynak", 1912 N. 6, 190.
**Murard J. y Pallasse E.** — (Ver Pallasse y Murard).
**Murray** — Acromegalia. "British Medical Journal", 1892.
**Murray** — Acromegalia con bocio y bocio exoftálmico. "Edimb. Med. Journ." 1897.
**Murray G. R.** — Enfermedades de la glándula tiróidea. "London Lewis ed.", 1900.
**Murri** — Tumores intracraneanos. "Trattato Ital. di Pat. e Terapia Medica", Vallardi, edit.
**Muselier — Opoterapia** — "Bull. Gener. de Thérapeutique", 1897.
**Musser J. H.** — Efectos de la administración continuada de extracto de la glándula pituitaria. "Amer. Journ. Med. Sc,". 1913, 208.

**Naegeli O. E.** — Las nuevas investigaciones sobre la fisiología y patología de la hipófisis. "Tesis Freiburg", 1911.
**Nagoya** — Tumor de la hipófisis sin acromegalia. "Frankfurter Zeitschrift fur Pathologie" (Wiesbaden) 1914, XV, N. 2. In "Pathologica" Enero 1915, VII, N. 148, 395.
**Nagy** — Reforzamiento e intensificación de las contracciones del parto por la pituitrina. "Orvosi Helitap Gynak.", 1911, N.° 3. In "Zentr. f. Gyn.", 1912, N.° 10, In "Munch. Med. Woch.", 1912, 778.
**Nagy** — Sobre la aplicabililidad de la pituitrina en obstetricía. "Z. f. Gynak", 1912, N. 25, 826.
**Napier Al.** — Un caso de acromegalia. "Glasgow Med. Journ.", 1904, 118. In "Rev. Neurol." 1904, 981.
**Narboutte** — La hipófisis cerebral y su significado para el organismo. "Tesis San Petersburgo", 1903. In "Revue Neurologique", 1904, N.° 1, 20.
**Nasetti F.** — Algunas investigaciones sobre el método nasal para alcanzar la hipofisis. "Bull. delle Scienze Med. di Bologna", 1910, X, Sesión 31 Enero, 7 Febrero.
**Nasetti F.** — De la extirpación de la hipófisis en los animales. "Rendic. Soc. Med. Chir. Bologna", "Bull Soc. Med.", Año 82, 128.
**Nasetti** — Algunos estudios sobre la hipofisectomía en el hombre. "La Clínica Chirúrgica", 31 Agosto 1911, XIX, N. 8, 1637.
**Naunyn** — La diabetes azucarada. "Nothnagel's Handbuch", Viena, 1906.
**Nazari A.** — Contribución al estudio anatomopatológico de los quistes de la hipófisis cerebral y del infantilismo. "Il Policlinico" (Sez. Med.), 1906, XIII, N. 10, 445.
**Née** — Tumor de la hipófisis sin acromegalia. "La Normandie Médicale", 15 Noviembre 1910, XXVI, N. 22.
**Nenadovitch** — Sobre el tratamiento de las metrorragias. "Praktichesky Vracht", 16 Febrero 1914 y "La Gynecologie", Abril 1914.
**Nestor y Thomescu** — (Ver Thomescu y Nestor).
**Neu** — Sobre la farmacología y dignidad clínica de los tónicos uterinos. "Munch. Med. Woch.", 1911, N.° 11, año 58, 565.
**Neu M.** — Sobre un caso de osteomalacia mejorado por la Pituitrina. "Zentralb. f. Gynak.", 1911, N.° 35.
**Neubauer E.** — Sobre la acción de algunos medicamentos antiglicosúricos sobre el higado. La irrigación del higado después de la influencia de diversos medicamentos. "Biochemische Zeitschrift", 1913, 118.
**Neubert W.** — Sobre la presencia de glicógeno en la hipófisis y en el sistema nervioso central. "Ziegler's Beitrage", 1909, L, 38.
**Neuburger y Rad** — (Ver Rad y Neuburger).
**Neufeld L.** — Sobre variaciones de la laringe en la acromegalia. "Zeitschr. f. Klin. Med.", LXIV.
**Neumann H.** — Dos casos de tumor de la hipófisis operados por el método de Hirsch. in "Wien. Klin. Woch.", 1914, 914.
**Neumann** (Discurso) — Tumores hipofisiarios. "Soc. Imperio Real de Med. de Viena", 12 Junio 1914; "Wien. Klin. Woch.", 1914, N.° 25, 913-916.
**Neumayer** — Sobre histología de la hipófisis humana. "Sitz. Ber. Ges. Morph. u. Physiol. Munchen", 1900, XVI.
**Neurath** — Obesidad hipofisiaria y eunucoide en la infancia. "Los niños gordos". "Wiener Klin. Woch.", 12 Enero 1911, XXIV, N.° 2.
**Neumark L.** — Un caso de tumor infundibular en un niño, causando diabetes insípida y tolerancia del alcohol. "Arch. Inter. Med." (Chgo.), 1917, XIX, 550. "Endocrinology", 1917, I. N.° 3, 370.
**Neuwirth Karl** — Pituitrina en el período de dilatación. "Munch. Med. Woch.", 1913, N.° 38. In "Zent. f. Gynak.", 1913, N.° 47, 1737.
**Neville, Davis y Owens R.** — (Ver Davis, etc.)
**Nicholls** — Las lesiones patológicas en la acromegalia. "The Lancet", 17 Junio 1911, CLXXX, N.° 4581.
**Nichols C. L.** — Extracto pituitario. "Disc. en la Soc. Med. de Louisville" (Kentucky). In "Semana Médica", 24 Diciembre 1914, 1012.
**Nice, Rock y Courtright** — Influencia de la Pituitrina sobre la respiración. "Amer. Journ. of Phys.", 1.° Septiembre 1914, XXV, 194. (Cit. en "Presse Médicale", 9 Septiembre 1915, N.° 42, 341.
**Nicolás J. y Fabre M.** — Acromegalia y enfermedad de Recklinghausen. "Soc. Med. des Hopitaux de Lyon". In "Presse Médicale", 1910.
**Nicolo** — La hipófisis faríngea, su extructura y su importancia en patología. "Beitr. zur pathologischen Anatomie und zur allegemeine Pathologie", 31 Diciembre 1910, XLIX, fsc. 3.
**Niculescu y Boruttau** — (Ver Boruttau y Niculescu).

**Nieulescu P.** — Sobre las relaciones fisiológicas de los extractos hipofisiarios, adrenalina, preparados de cornezuelo e imidazoletilamina. "Zeitschr. fur experimentelle Pathologie und Thérapie", 1914, XV, fsc. 1. In "Munch. Med. Woch.", 1914, N. 12, 666.
**Niles W. L.** — Dispituitarismo especialmente localizado al lóbulo posterior. "Medical Record", 1.º Enero 1916, LXXXIX, 6. (Cit. "Endocrinology"), 1917, N.º 3, 397. In Pathológica", Enero 1916, VIII, 172, 248.
**Noceti A. y Houssay B. A.** — (Ver Houssay y Noceti).
**Noel** — Sobre el crecimiento considerable de los huesos en una persona normal. "Journ. de Med. Chirurgie, Pharmacie" dedié a son Altesse Monsieur. Marzo 1779, LI, París.
**Nogoya C.** — Tumor de la hipófisis sin acromegalia. "Frank. Zeit. fur Pathol.", 2 Septiembre 1914, XV. Cit. "Munch. Med. Woch.", 1914, N.º 23, 1298.
**Nonne** — Acromegalia con síntomas de un tabes no sistemático. "Artz. Verein zu Hamburg Neurolog. Centralb.", 1895, 475.
**Noorden C. v.** — La obesidad. "Wien Holden edit.", 1910.
**Notdurft** — Adenoma basófilo de la hipófisis. "Wissenchaft. Gessells deutscher aertze in Bohmen", 17 Noviembre 1911. "Munch. Med. Woch.", 1912, N.º 1, 61. "Frankfurter Zeitschr. fur Pathologie", 1912, X, f. 1.
**Northrop J. H.** — Rol de la levadura en la nutrición de un insecto. (Drosophila). "Journ. Biol. Chem.", 1917, XXX, 181. "Compare Abstracts", N.º 1877, I, 535; in "Physiol. Abstracts", 1917, II, N.º 7, 420.
**Novak J.** — Diabetes insípida y embarazo. "Berlin. Klin. Woch.", 1917, LIV, 107-109. In "Phys. Abstracts", Enero 1918, 11, N.º 10, 596.
**Novi J.** — Amigdala faríngea e hipófisis. "Soc. Médico Chirúrgica di Bologna", 15 Febrero 1908. In "Revue Neurol.", 1908, 909.
**Novikoff W.** — Nueva vía de acceso para la hipófisis. "Zentralb. fur Chirurgie", 1913, N.º 25.
**Nowaczynski J.** — Eliminación de ácido úrico en algunos casos de afecciones endócrinas. "Deutsch. Med. Woch.", 1916, XLII, 1478-1480, 1510-1512. In "Phys. Abstracts", Mayo 1917, N.º 2, 132.
**Nowikow J. A.** — Algunas observaciones sobre la acción de la pituitrina. "Zentr. fur Gynak.", 1913, N.º 4, 509.
**Nuremberg** — La función de la hipófisis y su degeneración. "Rev. (rusa) de Psiquiatr. de Neurol. y de Psicol. exp.", Noviembre-Diciembre 1911; an in "Revue Neurol.", 1912, II.
**Nusbaum Y.** — Algunos nuevos casos sobre la embriología de la hipófisis cerebral en los mamíferos. "Anatomisches Anzeiger", XII, N.º 7, Jena. (Cit. "Monitor Zoolog. Italiano"), 1898, N.º 2, 53.

**Obendorfer** — "Deutsche Med. Woch.", Julio 1910.
**Obendorffer E.** — Sobre el recambio en la acromegalia. "Zetschr. f. Klin. Med.", 1908, LXV.
**Occhiuzzi** — De la acromegalia. "Nápoles", 1892.
**Ogney T. F.** — Sobre el estado activo de la glándula mamaria. "Bull. of the Imperial Society of Naturalists in Moscow", N. S., 1916, XXIX, 13-14. In "Phisiol. Abstracts", Octubre 1917, II, N.º 7, 420.
**Oliver y Schafer** — Sobre la acción fisiológica de los extractos de cuerpo pituitario y de ciertos otros órganos glandulares. "The Journ. of Physiology", 1895, XVIII, 277.
**Ollino y Ghedini** — (Ver Ghedini y Ollino).
**Ollino G.** — Investigaciones sobre la reacción de la médula ósea a los extractos de tiróides de suprarrenal y de hipófisis. "Rif Med.", XXX, N.º 14. In "Pathológica", 1.º Enero 1915, VII, N.º 148, 148.
**Ollino G.** — Influencia de la siutación endócrina sobre la acción de los medicamentos cardiovasculares. In "Pathológica", Enero 1915, VII, N.º 148, 279.
**O'Malley y Beck** — (Ver Beck y O'Malley).
**Onanoff y Babinsky** — (Ver Babinsky y Onanoff).
**Onanoff** — Sobre un caso de epitelioma de la hipófisis. "Tesis de París", 1892.
**Oppelt A.** — Tratado de Anatomía microscópica comparada de los vertebrados. "Achter Feil. G. Fischer", Jena 1914.
**Oppenheim** — Tumor hipofisiario. "Archiv fur Psychiatrie", XXXIV.
**Oppenheimer** — Pituitrina en Obstetricia. "Arch. fur Gynak.", 1914, CVIII, fsc. 2.
**Oppenheimer H.** — Observaciones sobre el trabajo de Bischoff "Extractos hipofisiarios y atonía uterina". "Zentralb. fur Gynak", 1914, N.º 24.
**Oppenheimer H.** — Observaciones al trabajo de Bischoff "Extracto de hipófisis en la atonía uterina". "Zentralbl. f. Gynak.", 1914, N.º 24. (Cit. "Munch. Med. Wochenschr", 1914, N.º 26, 1466.
**Oppenheimer** — Frankfurt — Extracto hipofisiario y atonía uterina. "Zentralb. fur Gynakologie', 1916, N.º 24.
**Orhan** — De la acromegalia. "Tesis de Montpellier", 1910-11, N.º 28.
**Oribuela R.** — "Rev. Med. y Cirujía de la Habana", 1916.
**Orr** — Contribución a la embriología del lagarto. "Journ. of Morphology", 1887.
**Orr H.** — Nota sobre el desarrollo de los anfibios, especialmente concerniendo el sistema nervioso central, con observaciones adicionales sobre la hipófisis, boca y esqueleto de la cabeza. "Quart. Journ. of microscop. Science", 1889, XXIX.
**Orrũ** — Sobre el desarrollo de la hipófisis. "Int. Monatschr. Anat. u. Physiol.", 1900, XVII, 10-12, 424.
**Orsi** — Caso de acromegalia. "Gaz. Med. Comb.", Milano, 1892.
**Orzechowski** — Hipertrofía hipofisiaria. "Lemberger Arztliche Gessellschaft", 16 Abril 1909. In "Wiener Klin. Woch.", 1910, 36.
**Osborne** — Un caso de acromegalia. "Amer. Journ. Med. Sc.", Philadelphie 1892.
**Osborne W. A. y Vincent S.** — Los efectos fisiológicos de los extractos de tejido nervioso. "The Journ. of Physiology", 1899-1900, XXV, 287-294.
**Osborne W. A. y Vincent S.** — Contribución al estudio del cuerpo pituitario. "British. Med. Journ.", 3 Marzo 1900, 502.
**Osborne W. A. y Vincent S.** — Los efectos fisiológicos de los extractos de tejido nerviosos. "British Med. Journ.", 3 Marzo 1905.
**Osborne** — Trastornos de las secreciones internas consideradas desde el punto de vista clínico. "Semana Médica", etc. "Congreso de Medicina inter. de Budapest", 1910.
**Ossokin N. E.** — Sobre la cuestión de la hipofisiolina. "Centralbl. f. Physiologie", 1914, XXVIII, 59-63.
**Ostrowski** — Radiografías de la hipófisis. "Lemberger Artzliche Gesellschaft", In "Wiener Klin. Woch.", 1910, 36.
**Osvald A.** — Contribución al esclarecimiento de la cuestión de la iodotirina. "Pfluger's Archiv", 1909, CXXIX.
**Oswald** — "Zeitschr. f. Physiol. Ehem.", 1899, XXIV, 39; cit. por referencias.
**Ott I. y Scott J. C.** — Acción de la hipófisis de los mamíferos sobre la tetania consecutiva a la paratiroidectomía, y sobre la pupila. "New York Medic. Journ.", 19 Diciembre 1908, N.º 1568, 1180. In "Revue Neurol.", 1909, 1493.
**Ott I. y Scott J. C.** — "Journ. of experim. Medecine", 1909, XI, 326-330.
**Ott I. y Scott J. C.** — Acción de los extractos glandulares sobre la tetanía después de paratiroidectonía. "New York Med. Journ.", 1909, N.º 1603, 359. In "Revue Neurol.", 1910, 592.

**Ott Isaac** — Secreciones internas (desde un punto de vista fisiológico y patológico). "Vogel, Bookseller, Easton", 1910, 131.
**Ott I. Scott J. C.** — ¿Qué preparación de pituitaria es la mejor para usar en la tetanía? "New York and Philadelphia Med. Journ.", 17 Diciembre 1910.
**Ott I. y Scott J. C.** — La acción de la infundibulina sobre la secrecion mamaria. "Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.", 1911, VIII, 48.
**Ott I. y Scott J. C.** — La acción de los extractos animales sobre la secreción de la glándula mamaria. "The Therapeutic Gazette", 15 Octubre 1911, N.º 10, 689.
**Ott I. y Scott J. C.** — La acción de los extractos glandulares sobre la cantidad de epinefrina de la sangre. "Journ. of Pharm. and Experim. Therap.", 1911-12, III, 625.
**Ott I. y Scott J. C.** — Acción de diferentes agentes sobre la secreción de la leche. "The Therapeutic Gazette", 15 Mayo 1912, N.º 5, 310.
**Ott I. y Scott J. C.** — Nota sobre los efectos de las secreciones internas sobre el volumen del páncreas. "Proc. Soc. Exper. Biol.", XI, 3, 99. In "Zentralbl. f. Physiol", 1914, XXIX, N.º 5, 221.
**Ott y Scott** — Acción de los extractos glandulares sobre la secreción de la orina. "Am. Med.", 1916, XV, 79.
**Ottenberg R.** — El sindrome de Frochlich en los casos de tumor de la pituitaria. "New York Medic. Journ.", 1910, 1222, XCII. In "Revue Neurolog.", 1911, I, 680.
**Overend W.** — Ayuda para la radiografía de la fosa pituitaria. "The Lancet", 1914, II, 1000.
**Owens R., Davis y Neville** — (Ver Davis, etc.).

**Pachner F.** — Novedades en Obstetricía Pituitrina. In "Zentr. f. Gynak.", 1913, N.º 19, 756.
**Packard**— Un caso de acromegalia. "Amer. Journ. of Med. Sciences", 1892, 657. "Journ. of nervous and ment. diseases", 1901, 453. In "Revue Neurol.", 900, 253.
**Packard M.** — Un caso de dispituitarismo con Heart Block. "Journ. Nerv. and Ment.", Dic. 1917, XLV, 362. (Cit. "Enrocrinology") 1917, I, N.º 3, 371.
**Paderi** — Existencia del Bromo en la hipófisis. "Soc. Med. Chirurg. di Pavia", 1898, an. in "Riforma Médica", 5 Agosto 1898.
**Pagniez** — Autopsia de un caso de acromegalia. "Bull. de la Soc. Anatomique", 1899, 942.
**Pagniez y Bergé A.** — (Ver Bergé y Pagniez).
**Pagniez Ch.** — Gigantismo e infantilismo. "Presse Médicale", 21 Diciembre 1904.
**Paisseaux G. y Babonneix** — (Ver Babonneix y Paisseau).
**Pal, Frohlich, Hochwart, Tandler, Falta** —
**Pal S.** — Contribución al conocimiento de la acción del extracto de hipófisis sobre los vasos sanguíneos aislados. "Soc. Imperio Real de los Med. de Viena", 4 Diciembre 1908. "Wiener Klin. Wochenschr.", 1909, N.º 3, 138. "Centralb. f. Phys.", 1909, XXIII, N.º 8, 253.
**Pal** — Demostración de casos de osteomalacia tratados con extracto hipofisiario. "Wiener Klin. Woch.", 1912, 1027.
**Pal** — Tratamiento de la enfermedad de Bassedow por inyección de extracto pituitario. "Soc. de los Med. de Viena", 24 Enero 1914. In "Semaine Médicale", 28 Enero 1914.
**Pal J.** — Sobre la acción de los extractos de hipófisis en las tireosis. "Deut. Med. Woch." (Berl.), 1915, XII, 1537.
**Pal J.** — Acción del extracto infundibular sobre las secreciones. "Deutsch. Med. Woch.", 1916, XLVI, 1030-1033; in "Physiol. Abstr.", Abril 1918, III, 53.
**Palfino** — Anatomía quirúrgica corregida, reformada, etc., de A. Petit, Venezia 1758. III, 7, cap. 5, 110.
**Pallasse E. y Murard J.** — Acromegalia y uremia. "Nouv. Icon. de la Salpétriere", 1912, N.º 6, 454-462.
**Paltauf Falta, Schwartz, Schiff** — (Ver Falta, etc.)
**Pancoast H. K. y Hopkins A. H.** — La acción de la pituitrina sobre el tractus gastro-intestinal del hombre. "New York Med. Journ.", Febrero 1917, XCI, N.º 9, 378.
**Pankow O.** — Sobre la acción de la pituitrina (Parke Davis y Co.), sobre circulación y respiración. "Arch. f. die. ges. Phys.", 1912, CXLVII, 89.
**Pansini** — Sobre la acromegalia. "Giornale delle Sc. Mediche", 1898, XX.
**Papillaut** — Mode de crecimiento de los gigantes. "Bull. de la Soc. d'Antropologie", 1.º Junio 1889.
**Papin** — Tumor de la hipófisis. "Soc. Anatomoclinique de Bordeaux", 23 Junio 1912. "Gazette hebdomadaire des Sc. Med. de Bordeaux".
**Papin, Hallion y Morel** — Acción vasodilatadora del extracto prostático sobre el pene. "C. R. Soc. de Biologie", 1913, LXXIV, 401.
**Parache Félix** — Una nueva vía para la hipofisectomía experimental. "Bol. de la Soc. Española de Biología", 1912. "Revista Clínica de Madrid", 1.º Mayo 1912, IV, 3, 321.
**Parache, Becerro de Bengoa, Chacón, Sanz de Grado, Díaz Carmena, Franco, Recasens, Mañueco** — La pituitrina en obstretricia. "Acad. de Obstetricia, Ginecología y Pediatría", 14 Marzo 1912. En sus "Anales" id. id. id., Mayo 1912, Año V, N.º 51, 109.
**Parache Félix** — El extracto de la glándula pituitaria en el parto. "Clínica y Laboratorio", 30 Junio 1912, N.º 12, Zaragoza. "Anales de la Academia de Obstetricia, Ginecología y Pedriatría de Madrid", an. in "Zuloaga". In "La Clínica Castellana". 1912, VI, 241.
**Pardi Ugo** — Modificaciones histológicas producidas en la tiroides por el extracto hipofisiario. "Lo Sperimentale", 1916, LXIX, 843. In "Phys. Abstracts", 1916, Agosto-Septiembre, I, N.º 5-6, 248.
**Pardi U.** — Estudios de los cambios causados en la tiroide por el extracto pituitario. "Lo Sperim.", 1916. "Abstr. Arch. Pediat.", N. Y. 1917, XXXIV, 802. Cit. "Endocrinol", 1918, II, N.º 1, 78.
**Pardo** — Acromegalia parcial con tumor de la hipófisis. "Ann. dell'Istituto pediatr. della R. Universitá di Roma", 1901. In "R. Neurol.", 1902, 848.
**Pardo Castelló V.** — Sobre el uso de la pituitrina en la paresía intestinal. "Revista de Medic. y Cirujía de la Habana", 4 Junio 1915.
**Parhon M. y Parhom C. J.** — (Ver Parhon C. J. y Pachon M.)
**Parhon C.** — Sobre la nutrición general en la acromegalia. "Communicare la adunarea générala a medicilor Eforiai", 29 Diciembre 1902. Contributiuni la studiul schimburifor nutritive in acromegalie". Memoria docencia, 1903. In "Revue Neurolog.", 1903, 46.
**Parhon** — Schimburile nutritive in acromegalie. "Tesis docencia", Bucarest, 1905.
**Parhon C.** — Patogenia y tratamiento de la acromegalia. "Revista Medicale", 1905, N.º 2. "Revue Neurol.", 1908, 598.
**Parhon C. y Urechle C.** — Nota sobre los efectos de la opoterapia hipofisiaria en un caso de sindrome de Parkinson. "Revue Neurolog.", 1907, 1230.
**Parhon C. y Zalplacta J.** — Sobre un caso de gigantismo precoz con polisarcia excesiva. "Nouvelle Icon. de la Salpetriére", Enero-Febrero 1907. Año XX, N.º 1, 91-96.
**Parhon y Urechie** — Nota sobre los efectos de la opoterapia hipofisiaria en un caso de sindrome de Parkinson. "Soc. de Neurologie", 7 Noviembre 1907. In "Revue Neurolog.", N.º 22.
**Parhon y Minea** — Dos casos de osteomalacia senil. "Revista stüntelor médicale" (en rumano). Enero 1907; an. in "Parhon y Golstein", 100-102.

**Parhon y Golstein** — Las secreciones internas. París 1907, 71.
**Parhon y Golstein** — Contribución al estudio de la acromegalia. "Spitalul", 1908, N.º 6.
**Parhon C. y Goldstein M.** — Investigaciones anatomopotológicas sobre la glándula tiroides y la hipófisis en dos casos de reumatismo crónico. "Congrés de Dijon". Agosto 1908. In "Revue Neurol.", 1908, 863.
**Parhon C.** — Consideraciones sobre el rol de las alteraciones endócrinas en la patogenía de la generación. "Congrés de Dijon", Agosto 1908. "Revue Neurolog.", 1908, 864.
**Parhon y Golstein** — Investigaciones sobre el estado de la hipófisis en varios casos patológicos. In "Les secrétions internes", 510.
**Parhon C. y Urechia C.** — Nota sobre las relaciones de la litiasis biliar con las alteraciones de las glándulas endócrinas. "Bull. de la Soc. des Sciences Med. de Bucarest", 1909-10, 186. In "Revue Neurolog.", 1912, II, 28.
**Parhon y Golstein** — Un caso de tumor de la hipófisis sin acromegalia. Sueño patológico. In "Les Secrétions Internes", 1909, 384.
**Parhon C. y Urechie C.** — Un caso de miastenia bulbo espinal. Opoterapia hipofisiaria. Mejoría. "Revista Stüntelor Medicale", 1909, Nos. 1-2. In "Revue Neurol.", 1911, 185.
**Parhon** — Investigaciones sobre las glándulas de secreción interna en sus relaciones con la patología mental. (En rumano), 1910, 452. In "Revue Neurol.", 1912, 2, 28.
**Parhon C. J. y Parhon M.** — Sobre la sueroreacción de Abderhalden en la miastenia. "C. R. Soc. de Biologie", 1914, 665.
**Pari A.** — Sobre la patogenia de la degeneración adiposo-genital. "Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche", 1911, N.º 46.
**Pari A.** — Sobre la patogenia de la acromegalia. "Gazz. degli Osped. e Clin.", 1911, N.º 17.
**Parisot** — (Ver Etienne y Parisot).
— (Ver Castaigne y Parisot).
— (Ver Lucien y Parisot).
**Parisot J.** — Acción del extracto de hipófisis en algunas enfermedades. "Revue Medic. de l'Est.", 15 Mayo y 15 Junio 1907.
**Parisot** — Acción de lextracto de hipófisis en al enfermedad de Bassedow. "IX Congrés Français de Medec.", 14-16 Octubre 1907.
**Parisot J.** — Hipertensión arterial, hipertrofía cariaca, hiperplasias hipofisiarias y suprarrenales. "Arch. des Maladies du coeur", 1908, N.º 7, 426-435. In "Revue Neurol.", 1909, 35.
**Parisot J.** — Presión arterial y glándulas de secreción interna. "J. Bailliére", editores, París, 1908.
**Parisot y Lucien** — Hipertensión arterial, hipertrofía cardíaca, hiperplasias hipofisiarias y suprarrenal. "Revue Médicale de l'Est", 1908, 371-374. In "Revue Neurol.", 1908, 558.
**Parisot J. y Lucien M.** — Hipertrofía de la hipófisis en cuatro casos de bocio. "Revue Médicale de l'Est", 1908, 481-483. In "Revue Neurol.", 1909, 557.
**Parisot J. y Harter** — Hipertrofía hipofisiaria en un caso de tiroidectomía incompleta en el hombre. "Revue Médicale de l'Est", 1908, 483-486. In "Revue Neurol.", 1909, 557.
**Parisot J.** — Ensayo de destrucción de la hipófisis por un suero hipofiseotóxico. "C. R. de la Soc. de Biologie", 1909, LXVII, 741.
**Parisot J.** — Ensayos sobre la toxicidad del extracto de hipófisis. "C. Rendus de la Soc. de Biolog.", 1909, LXVII, 71.
**Parisot J.** — El rol de la colina en los efectos cardiovasculares producido por las secreciones internas. "C. R. de la Soc. de Biologie", 1909, II, 752.
**Parisot J.** — El rol de la hipófisis en la patogenia de la acromegalia. "Revue Neurol.", 1910, XVIII, N.º 5, 277-284.
**Parisot J.** — Sobre la hipófisis. "Il Morgani", 1910, año 52, 385, 390.
**Parisot J.** — Nuevas investigaciones sobre la función de la hipófisis. "Il Morgagni", 1910, año LII, 721-724.
**Parisot J. y Spire A.** — La medicación hipofisiaria en obstetricia. Investigaciones clínicas y experimentales. "An. de Gynécol. et d'Obstetr.", 1911, VIII, 689-706. "Revue Médicale de l'Est", Diciembre 1911 y Enero 1912.
**Parisot J. y Mathieu P.** — Acción de los extractos del lóbulo posterior de la hipófisis sobre los órganos musculares lisos. "C. R. Soc. de Biologie", 19 Enero 1914, 225. In "Presse Médicale", 18 Febrero 1914, N.º 14, 136.
**Parisot J. y Mathieu P.** — Las substancias extraídas del lóbulo posterior de la hipófisis. Estudio comparado de sus efectos. "C. R. Soc. de Biologie", 19 Enero 1914, 222. In "Presse Médicale", 18 Febrero 1914.
**Parke Davis Co.** — (autor anónimo) — La pituitrina en el tratamiento de las hemorragias uterinas. "Notas terapéuticas — Parke Davis C.", 1912, V, N.º 2, 55. De "Medical Summary", Noviembre 1910.
**Parker et Bettany** — Morfología del craneo, 1877.
**Parker K. M.** — La hipófisis cerebri: su extructura y su desarrollo. "Sc. Progress", Enero 1918, N.º 47, 450-464; in "Physiol. Abstr.", 1918, III, 52.
**Parkes Weber F. y Schmidt** — Diabetes insípida y cuerpo pituitario. "Amer. Journ. of Med. Sc.", 1916, CLII, 892-868. In "Physiol. Abstracts", Mayo 1917, II, N.º 2, 132.
**Parodi** — Contribución al conocimiento de los tumores de la silla turca. "Arch. per le Scienze Mediche", XXIX.
**Parona** — Notas clínicas sobre un caso de acromegalia. "Riv. Critica di Clinica Medica", 11 Agosto 1900.
**Parravicini G.** — Orificios del basiooccipitale en 296 craneos del manicomio de Milán. In Mombello. "Rend. Istit. Lombardo di Sc. e Lett.", 1903, XXXVI, Serie 2, f. 9, 480.
**Parsons H. y Grainger Stewart** — (Ver Grainger, etc.)
**Parsons** — Relación de un caso de acromegalia. "The Journ. of nerv. and mental diseases", 1894, 120.
**Pasinetti G.** — Investigaciones sobre la presión arterial en los tuberculosos en relación con el estado de las cápsulas suprarrenales y de la hipófisis. "Riv. Veneta di Scienze Med.", 1910, LIII, fs. 11 y 12, 48 y 1911, fsc. 1.
**Patellani S.** — Relaciones entre la acromegalia y la función sexual en la mujer. "Annali di Ostetr. e Ginecologia", 1907. Nos. 3 y 4.
**Patek** — Sobre una acción nociva de los extractos hipofisiarios sobre el útero en parto. In "Munch. Med. Woch.", 1912, 1972. "Zentralb. fur Gynak", 1912, N.º 33.
**Pater H.** — La opoterapia hipofisiaria. "Bull. Gen. de Therap.", Agosto 1911, CLXII, 141.
**Paton N. y Watson A.** — Acción de la pituitrina, adrenalina y bario sobre la circulación de los pájaros. "Journ. of Phys.", 1912, XLIV, 413-424.
**Patry** — La acromegalia antes de 1885. "Tesis de París", 1908.
**Patta A.** — Contribución crítica y experimental al estudio de la acción de los extractos de órganos sobre la función circulatoria. "Arch. Ital. de Biologie", 1908, 190-210.
**Pauchet V.** — Cirujía de la hipófisis. "La Clinique", 1909, N.º 1, 11.
**Paul y Caton** — (Ver Caton y Paul).
**Paulesco N. C.** — "Rev. Stüntelor Medicale", Bucarest, 1906.
**Paulesco N. C.** — "C. R. Acad. des Sciences", 1906. "Journ. de Physiol. et de Path. generales", 1907.
**Paulesco N. C.** — Investigaciones sobre la fisiología de la hipófisis. "Journ. de Med. interne", 1907.
**Paulesco N. C.** — La hipófisis del cerebro, 1908. "Vigot, edit.", París.

**Paulesco N. C.** — Resultado del ingerto de la hipófisis. In "Munch. Mediz. Woch." 1913, 1052.
**Paulesco N. C.** — Acción de tumores artificiales de la hipófisis. "Rev. Stüntelor Med." (Rumania), 1914, N.º 1. In "Munch. Med. Woch.", 1914, N.º 32, 1788. "Annales de Biologie", 1911, I, 221.
**Paviot y Beuter** — Acromegalia, Esplacnomegalia, etc. "Soc. Med. des Hopitaux de Lyon-Lyon Médical", 17 Mayo 1904, I, 1088. In "Revue Neurologique", 1905, 944.
**Pearl R. y Surface F. M.** — Estudios sobre la fisiología de la reproducción en la gallina doméstica. Fracasos del extracto de cuerpo pituitario (lóbulo anterior) para activar el ovario en reposo. "The Journ. of Biolog. Chemistry", Mayo 1915, XXI, número 1, 95.
**Pearl R.** — Estudios sobre la fisiología de la reproducción en la gallina doméstica. Efecto de la alimentación con substancia pituitaria y cuerpo amarillo sobre la producción de huevos y el crecimiento. "The Journ. of Biol. Chemistry", Febrero 1916, XXIV, N.º 2, 123.
**Pebyounschine y Favorski** — Contribución a la acromegalia. "Clínica Neurológica de Kazan", 7 Noviembre 1898. "Vracht", 1898, 1424. "Trabajos de la Clínica de enferm. nerv. de Kazan", 1899. In "Revue Neurol.", 1899, 607.
**Péchadre** — Un caso de acromegalia. "Revue de Médecine", 1890, 175.
**Péchaure-Lathuraz** — "Revue de Médecine", 1889.
**Pechdo** — Valor semiológico del síntoma ocular en el diagnóstico y el tratamiento de los tumores de la hipófisis. "Tesis París", 1913.
**Pechkranz** — Un caso de sarcoma angiomatoso de la hipófisis sin acromegalia. "Neurolog. Centr.", 1899, N.º 5, 203. In "Revue Neurolog.", 1899, 662.
**Pechkranz** — Contribución a la casuística de los tumores hipofisiarios. "Neurolog. Centralb.", 1899, XVIII, 203.
**Pechkranz** — Un caso de distrofia glandular. "Soc. Médic. de Varsovie, Section Neurol. et Pshych.", 19 Febrero 1910. In "Revue Neurol.", 1910, 509.
**Pel K.** — Un caso de acromegalia consecutivo a un susto. "Berl. Klin. Woch.", 1891, N.º 3.
**Pel P. K.** — Acromegalia parcial con infantilismo. "Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde", 1904, N.º 15. In "Revue Neurolog.", 1905, 402. "Nouvelle Icon. de la Salpetriére", 1906, 76-94.
**Pel K.** — Presencia familiar de acromegalia y mixedema en terreno luético. "Berl. Klin. Woch.", 1905, N.º 44.
**Pel K.** — Acromegalia sobrevenida después de un gran susto. "Berl. Klin. Woch.", 20 Marzo 1911, año 48, N.º 12, 519-520. An in "Presse Médicale", 22 Julio 1911, número 58.
**Pellacani G.** — Acromegalia con lesiones pluriglandulares. Contribución al estudio de las perturbaciones psíquicas en la acromegalia. "Riv. italiana di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia", 1912, V, fsc. 8, 348-366. In "Revue Neurolog.", 1913, I, 181.
**Pellegrini R.** — Sobre la presencia de células simil-gravídicas en la hipófisis, de formaciones glanduliformes en la corteza suprarrenal y de otros hechos dignos de ser notados en el aparato endócrino de un feto pseudo-hermafrodita. "La Riforma Medica", 20 Octubre 1916, Nos. 40-41, 1061 y 1123.
**Pellissier** — in Art.º de Siguret — Acción del extracto del lóbulo posterior de hipófisis. "Arch. Nouv. d'Obstetr. et de Gynéc.", Dic. 1912.
**Pemberton R. y Sweet J. E.** — Inhibición de la actividad pancreática por los extractos de los cuerpos suprarrenales y pituitarios. "Archiv of Intern. Medicine", Chicago, Julio 1908.
**Pende N.** — Contribución a la anatomía patológica de la glándula pituitaria. "Soc. Lancisiana degli Ospedali di Roma - Il Policlinico" (sez. prat.), 1907, anno XIV, fsc. 3, 78.
**Pende N.** — Sobre los efectos de la destrucción lenta del aparato suprarrenal en los animales en vía de crecimiento. "Assoc. fra i cultori delle Sc. Med. e Nat. in Roma", 1909. In "Arch. Ital. di Biol.", 1910, LIV, 155.
**Pende N.** — La hipófisis faríngea. Su extructura y su importancia en patología. "Riforma Medica", 1910, N.º 34. In "Presse Médicale", 21 Agosto 1910, N.º 39, 938-939 (resumen). "Ziegler's Beitrage", Diciembre 1910, fsc. 3, XLIX, 437.
**Pende N.** — Sobre la patogenia pluriglandular de la diabetes. An in "Semaine Médicale", 1911, 12.
**Pende N.** — Estudio de morfología y de Fisiopatología del aparato hipofisiario, con especial referencia a la neuro-hipófisis y a la patogenia de la acromegalia. "Il Tommasi", 1911, Nos. 13, 14, 15 y 16.
**Pende N.** — La secreción interna y sus relaciones con la clínica. "XXII, Congres. di Med. interna", Roma, Octubre 1912.
**Pende N.** — Las glándulas de secreción interna. "Riv. Osped.", 15 Febrero 1912. In "British Med. Journ.", 24 Agosto 1912.
**Pende N.** — Concepto clínico y patogenesis del infantilismo. "Deutsche Arch. f. Klin. Med.", 1912, N.º 105.
**Pende N.** — Endocrinología. Milán, 1915.
**Pentimalli y Quercia N.** — Acción de la adrenalina, de la paraganglina y de la hipofisina sobre el riñón. "Lo Sperimentale", 1912, LXVI, 123. An in "Journ. de Phys. et de Path. gener.", 1912, N.º 5. "Arch. It. de Biol.", 1912, LVIII, 33.
**Pepere A.** — Sobre las modificaciones de extructura del tejido paratiroideo normal y accesorio en relación con su función vicariante. "Arch. de Med. Exper.", 1908.
**Peremeschko** — Sobre la extructura de la hipófisis. "Virchow's Arch.", 1867, XXXVIII, 429.
**Peretz G.** — Del infantilismo. "Ergbn. d. inn. Med. u Kinderh.", 1911, VII, 405-486.
**Peritz C.** — Sobre el eunucoidismo. "Neurol. Centralbl.", 1910, número 23, 1286-1292.
**Peritz** — Sobre la patología de la hipófisis. "Soc. Hufaland de Berlín", 23 Enero 1913. "Berl. Klin. Woch.", 17 Marzo 1913, L, N.º 11.
**Peritz** — Demostración de casos de hidrocefalía con síntomas hipofisiarios. "Verein fur Innere Mediz. und Kinderheilkunde zu Berlin", 13 Julio 1914. "Munch. Med. Woch.", 1914, N.º 30, 1703.
**Perna G.** — Sobre el canal basilar mediano y sobre el significado de la cavidad faríngea del hueso occipital. "Anatomischer Anzeiger", 1906, XVIII.
**Perna** — Sobre la presencia de un prolongamiento glandular posterior en el pedúnculo hipofisiario del hombre. "Anat. Anz.", 1911, XXXVIII, 217.
**Perrier A.** — Contribución al estudio de las reacciones de la hipófisis después de ablaciones glandulares. "Tesis de París", 1909.
**Perrier Ch.** — Modificaciones histológicas de la hipófisis y del bazo consecutivas a la timectomía. Contribución al estudio de las glándulas de secreción interna. "Revue Médic. de la Suisse Romande", 20 Octubre 1910. Anal. in "Bull. trim. Laboratoire Chaix", Febrero 1911, N.º 49. In "Zentralbl. f. Physiol., 1911, XXV, 814.
**Perrin M. y Jeandelize P.** — (Ver Jeandelize et Perrin).
**Perrin y Remy** — Influencia de diversas secreciones internas sobre la aptitud a la fecundación. "C. R. Soc. de Biol.", 1912, LXXII, 42.

**Perrin y Remy** — Influencia de la hipófisis sobre el organismo femenino, sobre la gestación, sobre la descendencia. "La Province Médicale", 24 Febrero 1912, XXV, N.º 8. In "Rev. Neurol.", 1912, II, 198.
**Perry F.** — Extracto pituitario en Obstetricía. "Amer. Med." (N. Y.), 1916, XXII, 572.
**Pershing** — Un caso de acromegalia con consideraciones sobre la patogenia de esa enfermedad. "Journ. of. nerv. and mental diseases", 1894-21.
**Perthes** — Tumor de la hipófisis. "Medizinisch Naturwiss. Verein Tubingen", 19 Mayo 1913. In "Munch. Med. Woch.", 1913, 1747.
**Perusini G.** — Consideraciones sobre el trabajo precedente de Sandri: Anatonomía y Fisiología de la hipófisis. "Neurol. Centralbl.", 1909, XXVIII, 1305.
**Peter L. y Bayer G.** — (Ver Bayer y Peter L.).
**Petit J. L. y Launois P. E.** — (Ver Launois y Petit).
**Petren K.** — Sobre lo presencia simultánea de acromegalia y siringomielia. "Virchow's Archiv", 1910, I, 1907. In "R. Neur.", 1910, 583.
**Petren K.** — Cortas consideraciones sobre la cuestión de la acromegalia. "Virchow's Archiv", 1912, CCVII, 82.
**Petrina** — Contribución clínica a la loaclización de los tumores cerebrales. "Tesis Praga", 1877.
**Pettavel C. A.** — Nueva contribución a la anatomía patológica de la enfermedad de Bassedow. "Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Mediz. und Chirurgie", 1914, XXVII, fsc. 4, 694-749.
**Pettit** — Sobre la hipófisis del Centroscymnus coelepis. "C. R. de la Soc. de Biol.", 1906, LXI, 62-64.
**Pettit A.** — Secreción externa y secreción interna. "La Presse Médicale", 12 de Julio 1913, N.º 57, 573.
**Peyron** — (Ver Alézais y Peyron).
— (Ver Livon y Peyron).
— (Ver Marques y Peyron).
**Peyron** — Sobre las particularidades histológicas de la hipófisis de un tuberculoso. "Soc. des Sc. Medic. de Montpellier", 24 Enero 1913. In "Presse Médicale", 22 Febrero 1913, N.º 16, 152.
**Pfannestil y Josefson** — De los síntomas y de la anatomía potológica de la acromegalia. "Hygiea", 1899, N.º 6, 596. In "Revue Neurologique", 1899, 668.
**Pfeifer** — Extracto hipofisiario como medicamento obstétrico. "Zentr. f. Gynak.", 1911, N.º 22. Ibid. 1912, N.º 25, 826.
**Phillips** — Un caso de acromegalia. "British Med. Journ.", 1892.
**Phillips J.** — Un caso de acromegalia con tromboflebitis de las venas superficiales. Estudio sobre los cambios cardiovasculares en la acromegalia. "Medical Record", 10 Febrero 1909, LXXV, 301-305. In "Revue Neurolog.", 1909, 761.
**Piazza y Massolongo** — (Ver Massolongo y Piazza).
**Piccoli G.** — Acción de los extractos de glándulas endócrinas sobre los procesos de regeneración. "Arch. di Fisiolog.", 1917, XV, fsc. 3-4, 199.
**Piccolomini** — Anatómicas praeletiones; Romae. 1686, L, V, sII.
**Pick y Baehr** — (Ver Baehr y Pick).
**Pick L.** — Aparición simultánea de acromegalia y de perturbaciones intelectuales. "Prag. Med. Wochenschrift", 1890.
**Pick L.** — Sobre la distrofia adiposogenital en las neoformaciones de la región hipofisiaria, especialmente desde un punto de vista quirúrgico práctico. "Deut. Med. Woch.", 1911, Nos. 42-45, año XXXVII, 2036.
**Pieron H.** — Los problemas fisiológicos del sueño. "Masson", edit., París.
**Pilcher J. D. y Sollmann T.** — (Ver Sollmann y Pilcher).
**Pilcher J. D. y Sollmann T.** — Estudios sobre el centro vasomotor. XVI La acción del extracto pituitario. "Journ. of. Pharm. and Exper. Therap.", 1915, VI, 405.
**Pimentel A. P.** — Acción enterocinética de la pituitrina. "Brazil Medico", 1917, XXXI, número 31, 263.
**Pinard M. Launois P. E. y E. Gallian A.** — (Ver Launois, etc.).
**Pinel-Maisonneuve** — Presentación de un acromegálico. "Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hopitaux", 1891.
**Pineless F.** — Un caso de acromegalia "Club Médico Vienés", 12, Junio 1895. In "Revue Neurologique", 1896, 126.
**Pineless F.** — Las relaciones de la acromegalia con el mixedema y otras enfermedades de las glándulas a secreción interna. "Samm. Klin. Vortrage", 1899, número 242, 1421-1450.
**Pineles F.** — Sobre las relaciones de la acromegalia y la diabetes azucarada. "Allgem. Wiener Med. Zeitung", 1897, N.º 23.
**Pinheiro M.** — (Ver Austregeliso A. y Pinheiro M.).
— (Ver Austregeliso A., Pinheiro y Marques).
**Pirie** — Un caso de acromegalia. "Lancet", 6 Octubre 1901. In "Revue Neurologique", 1902, 33.
**Pirone R.** — Contribución experimental al estudio de las funciones de la hipófisis. "Riforma Medica", 1903, XIX, fsc. 7-8, 169-175, 205-209.
**Pirone R.** — Sobre la extructura fina y sobre los fenómenos de secreción de la hipófisis. "Arch. di Fisiologia", 1904, II, 60-74.
**Pirone R.** — La hipófisis en la rabia. "Arch. de Med. Exper.", Setiembre 1906, número 5, 688.
**Pirone R.** — Sobre la virulencia de la hipófisis y de la suprarrenal en la rabia. "C. R. Soc. de Biol.", 1910, LVII.
**Pirone R.** — Las alteraciones de la hipófisis y de las suprarrenales en la rabia. "Arch. de Med. Exper. et d'anat. path.", 1911, XXII, N.º 2, 125.
**Pisenti y Viola** — Contribución al estudio de la histología normal y patológica de la hipófisis y respecto de sus relaciones con la tiroides. "Centralb. f. die Med. Wissenschr.", 1890, XXVIII.
**Pisenti y Viola** — Contribución a la histología normal y patológica de la glándula pituitaria. "Lav. dell'Istituto Anatomo-patologico della Universitá di Perugia", 1890, II, 2, 103.
**Pisenti** — Sobre la interpretación que debe darse a alguna particularidad histológica de la glándula pituitaria. "Gaz. degli Ospedali", 1895, XVI, N.º 50.
**Pittaluga C.** — Contribución a la casuística de la acromegalia. "Annali dell'Istituto psichiatrico della R. Universitá di Roma", 1901-02, I, 74-150. In "R. Neurol.", 1902, 948.
**Pittaluga.** — Sobre un teratoma de la hipófisis encontrado por Margulies. "Ann. dell'Istituto Psichiatr. della R. Universitá di Roma", 1901-02, I. Cit. en "Trabaj. del Labor. de investig. de Biología", Madrid 1912, X, 150.
**Pittau y Foderá** — (Ver Foderá y Pittau).
**Pizarro J. M.** — Un caso de retención de orina tratado por la pituitrina. "Revista del Círculo Médico de Córdoba", Setiembre y Octubre 1913, año III, Nos. 9 y 10, 348.
**Platero y Calistro** — Distocia anular y extracto hipofisiario. "Rev. Med. del Uruguay", Diciembre 1917, 752. in "Bol. del Consejo Nacional de Higiene de Montevideo", 1918, XII, N.º 141, 412.

**Plumier L. L. y Beco L.** — (Ver Beco y Plumier).
**Poclinitz** — "Gulf States Journ. of. Medic. and Surgery", Octubre 1910.
**Poggio** — Diagnóstico del sitio de los tumores intracraneanos. "Torino, Unione Tip. ed. Torinese", 1909.
**Poncet A. y Leriche R.** — Tuberculosis inflamatoria de las glándulas de secreción interna. "Bull. de l'Acad. de Med.", 1911, LXV, 711-731. In "Revue Neurol.", 1912, I, 174.
**Ponfik** — Mixedema e hipófisis. "Zeitsch. f. Klin. Med.", 1899, XXXVIII, 1-25.
**Ponfik** — Sobre las relaciones entre mixedema y acromegalia. "Centralb. fur Allg. Path.", 1899.
**Poindecker H.** — Contribución al estudio de las alteraciones de la hipófisis en la acromegalia. "Wiener Klin. Woch.", 8 Mayo 1913, XXVI, N.º 19. In "Z. f. Gynak", 1913, N.º 45, 1674.
**Ponzio, Valobra y Grignolo** — (Ver Valobra, etc.).
**Popandopulo J. M.** — Pituitrina como remedio ocitócico. "Z. f. Gynak.", 1913, N.º 14, 510.
**Popeia A. y Urechia J.** — (Ver Urechia y Popeia).
**Popielski L.** — Hipófisis y sus preparados en unión con sus substancias activas. "Berliner Klin. Woch.", 1913, 1156.
**Poppi A.** — Amígdala faríngea e hipófisis. "Soc. Med. Chir. di Bologna", 15 Febrero 1908. "Il Policlinico" (sezione prat.), 1908, XV, fsc. 11, 335.
**Poppi A.** — Adenoidismo e hipófisis. "Internat. Centr. f. Ohrenheilk", 1909.
**Poppi A.** (di Bologna — La hipófisis cerebral, la hipófisis faríngea y la glándula pineal en patología. Sobre una etiología primitiva común a diferentes formas mórbidas. "Tip. Paolo Neri".
**Poppi A.** — La hipófisis cerebral, la hipófisis faríngea y la glándula pineal en patología. "Libreria Int. L. Baltrami", Bologna, 1911.
**Popoff A.** — Enfermedad de Marie. Acromegalia. "Monitor Neurologico" (en ruso), 1902, 77-106. In "Revue Neurologique", 1903, 427.
**Popovitz U. P. y Hudovernig C.** — (Ver Hudovernig C. y Popovitz U. P.).
**Porak R.** — (Ver Claude, Baudoin y Porak).
— (Ver Claude H. y Porak René).
— (Ver Claude, Porak y Routier).
— (Ver Apert y Porak).
**Porak R.** — Modificaciones de la sangre de las venas suprarrenales después de la inyección de venenos cardiovasculares. "Soc. de Biologie", 27 Diciembre 1913.
**Porak René** — La prueba de la hipófisis en las enfermedades de las glándulas de secreción interna. "Thése Paris", 1914-15.
**Porenta R. de** — Acción de los extractos de la glándula pituitaria en Obstetricía y ginecologia. "Resseg. d'Ost. e ginec.", 1913, N.º 12. In "Z. f. Gyn.", 1913, N.º 38, 1418.
**Porges O. y Aschner B.** — (Ver Aschner y Porges).
**Porritt N.** — Pituitrina en la éstasis intestinal post-operatoria. "Brit. Med. Journ.", 23 Mayo 1914, 1118.
**Potet** — Los síndromes pluriglandulaers (Revista General). "Tunisie Médicale", 1912, año II, N.º 7, 209-215.
**Potter y Atkinson** — Un caso de tumor hipofisiario. "British Med. Journ.", Enero 1884.
**Pou E. R.** — Un caso de dispituitariosmo. "Lancet Clinic.", (Cincin.), 1916, CXX, 88 Cit. "Edocrinology", 1917, I, N.º 3, 378.
**Pouliot y Vayssiéres** — Ensayos de provocación del parto por inyecciones de extracto de lóbulo posterior de hipófisis. "Soc. d'Obstétrique et de Gynecologie de Paris", 10 Junio 1912. In "Presse Médicale", 26 Junio 1912, N.º 52, 554.
**Poupinel, Gilbert y Garnier** — (Ver Gilbert, etc.).
**Prather** — Los primeros estados del desarrollo de la hipófisis de Amia calva. "Biological Bull.", Boston, 1900, I, N.º 2, 57.
**Presbeanu** — De la hipófisis en la acromegalia. "Tesis de París", 1908-09.
**Preysing** — Tumor hipofisiario operado y curado. "Allgemeiner arztlicher Verein zu Koln", 18 Noviembre 1912. In "Munch. Med. Woch.", 1913, 161.
**Preysing** — Contribución a la operación de la hipófisis. "Verhandlungen des Vereins Deuts. Laryngologen Stuttgart", 7-8, Mayo 1913. In "Munch. Med. Woch.", 1913,1569.
**Priani P.** — Consideraciones clínicas sobre algunas lesiones de la hipófisis. "La prensa Médica Arg.", 20 Mayo 1916, año II, N.º 35, 411.
**Price G. E.** — Adiposis dolorosa. Consideraciones sobre su diagnóstico y sobre su patología. Relato de 2 autopsias. "The Journ. of Nervous and Mental diseases", 1909, 158. In "Revue Neurol.", 1909, 849.
**Price G. E.** — Adiposis dolorosa. Dos casos con necropsia. "Am. Journ. Med. Sc.", 1909, CXXXVII, 705-715.
**Procopio G. S.** — El extracto de glándula pituitaria en la práctica obstétrica. "XVI, Congresso della Soc. Ital. di Ost. e Gin.", Nápoles, Noviembre 1912. "Arch. Ital. di Ginecologia", 1912, 378.
**Procopio** — El extracto hipofisiario en 41 casos obstétricos. In "Zentr. fur Gynak.", 1914, N.º 10, 392.
**Procopio** — Sobre el mejor método en el puerperio. In "Zentr. fur Gynak.", 1914, número 16, 616.
**Procopio** — Por qué no debe permitirse el uso de los extractos de hipófisis a las parteras. In "Zentr. fur Gynak.", 1914, N.º 21, 785.
**Prodi T.** — Hidartrosis de las dos rodillas y desaparición de las perturbaciones visuales en un caso de acromegalia. "Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche", 1904, 783. In "Revue Neurol.", 1904-1014. Association", 10
**Proust R.** — La cirujía de la hipófisis. "Journ. de Chirurgie", 1908, N.º 7, 665.
**Puppel E. (Mainz)** — Indicaciones y contradicciones obstétricas de los preparados hipofisiarios. "Monatschr. fur Geburtshilfe u. Gynak.", 1913, XXXVIII, fs. 4. In "Munch Med. Woch.", 1913, 2688.
**Putman** — Casos de mixedema y acromegalia tratados con éxito con tiroides de oveja. "The Amer. Journ. of Med. Sciences", 1893, 125.

**Quacquenboss y Mixter** — (Ver Mixter y Quacquenboss).
**Quadri G.** — Sobre la influencia del extracto de lóbulo infundibular de la hipófisis sobre la glucosuria alimenticia, adrenalínica y diabética. "Ann. di Clin. Med. di Palermo", 1914, V, N.º 2.
**Quercia N. y Pentimalli** — (Ver Pentimalli y Quercia).
**Querenghi y Beduschi** — Contribución a la casuística clínica de la acromegalia. "Annali di Ottalmologia", anno 26, fsc. 4. In "Revue Neurol.", 1898, III.
**Quigley J. K.** — La pituitrina en obstetricía. "Journ. Amer. Med. Association", 10 Abril 1915.
**Quincke** — "Deutsche Med. Woch.", Diciembre 1900, 787 y 805.

**Raab J.** — Acción de los extractos hipofisiarios sobre la actividad del parto. "Zentralbl fur Gynak.", 1913, N.º 14, 510.

**Rabe** — "Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap.", 11, 2.
**Rabens J. y Lifschitz J.** — Sobre inervación secretoria de la hipófisis. "Amer. Journ. of Phys.", 1914, XXXVI, 47-57.
**Rabl Ruckhard** — Las relaciones mutuas entre la cuerda, la hipófisis, etc. "Morpholog. Jahrbuch", 1880, VI, y Anat. Anz., 1883.
**Rabl Ruckhard** — El cerebro de los peces óseos y sus apéndices. "Arch. f. Anat. und Physiol.", 1883. "Morph. Jarbuch", 1883.
**Rad V. y Neuburger** — Un caso de acromegalia. "Soc. de Médicos de Nurenberg", 20 de Junio 1907. In "Munch. Med. Woch.", 1907.
**Rahe J. M., Rogers J., Fawcett G. D. y Hackett G. S.** — (Ver Rogers, etc.).
**Rake** — Un caso de acromegalia. "British Med. Journ.", 1893.
**Ramond L., Beurmann (de) y Larroque** — (Ver Beurmann (de), L. Ramond y Larroque).
**Ramón y Cajal S.** — Algunas contribuciones al conocimiento de los ganglios del cerebro. III Hipófisis. "Anales de la Soc. Española de Historia Natural", 1.º Agosto 1894, III, 2.ª serie.
**Ramón y Cajal S.** — Historia del sistema nervioso de los vertebrados. "N. Moya ed.", Madrid, 1904, II, 2.ª parte, 768.
**Rankin Guthrie y Moon R. O.** — Acromegalia con casos ilustrativos. "Lancet", 21 Enero 1909, I, 25.
**Ranson** — Notas sobre dos casos de acromegalia. "British Med. Journ.", 8 Enero 1895.
**Ranzi** — Operación de tumor hipofisiario por vía nasal. "Soc. imperior real de los Médicos de Viena", 27 Mayo 1910. "Wiener Klin. Woch.", 1910, N.º 22, 831.
**Rappin, Roussy y Masson** — (Ver Roussy, etc.)
**Rath** — Estudio sobre la sintomalogía de los tumores de la hipófisis cerebral. "Graefe's Archiv", fs. 4, XXXIV, 81.
**Rath** — Contribución a la casuística de los tumores hipofisiarios. "Tesis Göttingen", 1888.
**Rathery** — (Ver Carnot, Dumont y Rathery).
— (Ver Sainton y Rathery).
**Rathke H.** — Sobre el desarrollo de la glándula pituitaria. "Arch. f. Anat. Physiol. u. Wiss. Med. Müller's Archiv.", 1838, 482.
**Rathke H.** — Embriología de las serpientes. "Koenigsberg", 1839. Cit. "B. Haller".
**Rathke H.** — Ulteriores observaciones sobre el origen de la glándula pituitaria. "Muller's Archiv", 1839, 227.
**Rathke** — Desarrollo de los vertebrados. "Leipzig", 1861.
**Ravaut y Chauffard** — (Ver Chauffard y Ravaut).
**Ravaut** (disc. Chauffard) — Acromegalia con diabetes azucarado — tumor del cuerpo pituitario — gigantismo visceral. "Bull. et mem. de la Soc. Med. des Hopitaux", 23 Marzo 1900, XVII, 352-360.
**Rawls** — "Virginia Med. Semi-Monthly", 9 febrero 1916.
**Rayer** — Observaciones sobre las enfermedades del apéndice supra esfenoidal del cerebro (glándula pituitaria). "Archiv. gen. de Medecine", 1823, 350.
**Raymond y Souques** — Epilepsia parcial en la acromegalia, in "Revue Neurologique", 1896, 479.
**Raymond** — Tumor de la base del encéfalo. "Leçons cliniques", 1901, V, 139.
**Razetti** — Extracto pituitario en obstetricia. "Gaceta Médica de Caracas", Octubre 15, 1917, XXIV, N.º 19, 175.
**Rebattu J. y Biot R.** — Presencia de sensibilizatrices específicas en el suero de los enfermos de insuficiencia glandular. "C. R. Soc. de Biol.", 11 Julio 1914, 341.
**Reber W.** — Opoterapia pituitaria. "New York Med. Journ.", 27 Febrero 1915.
**Recasens, Parache, Becerro de Bengoa, Chacón, Sanz de Grado, Díaz Carmena, Franco, Mañueco** — (Ver Parache, etc.)
**Recklinghausen F.** — Sobre la acromegalia. "Archiv. f. Path. Anat.", 1890, CXIX, 36.
**Redmond** — Un caso de acromegalia. "Proced. Royal Academy Ireland", Dublín, 1890.
**Rees Maurice H.** — La influencia de los extractos pituitarios sobre la eliminación diaria de orina. "The Journ. of. Physiol.", 1918, IV, 471.
**Reese Albert M.** — Desarrollo del cerebro del aligator americano; la paráfisis e hipófisis. "Smithson. Instit. Misc. Coll.", 1910, LIV.
**Reford y Cushing Harvey** — (Ver Cushing Harvey y Lewis L. Reford).
**Regnault y Bourneville** — (Ver Bourneville y Regnault).
**Regnault F.** — Sobre un esqueleto de acromegálico encontrado en el museo de Clamart. "Bull. de la Soc. Anat. de París", 1896.
**Regnault F.** — Dilatación de la fosa pituitaria sin acromegalia. "Bull. Soc. Anat.", París, 1896, 886 in "Revue Neurol.", 1897, 60.
**Regnault F.** — Dos esqueletos de acromegálicos. "Bull. de la Soc. Anatomique de París", 1901, 476.
**Regnault F.** — La forma del cuerpo en los gigantes acromegálicos. "Presse Médicale", 28 Septiembre 1910, N.º 78, 722.
**Reichel** — Un caso típico de acromegalia. "Mediz. Gesellschaft zu chemmintz", 14 Noviembre 1906.
**Reichenstein M.** — Glicosuria y embarazo. "Wien. Klin. Woch.", 1909, XXII, 1445, 1448.
**Reichert K.** — La extructura del cerebro humano. "Leipzig" 1861.
**Reighard** — El desarrollo de la hipófisis. "Annals Scient.", 1901.
**Reimar** — Un caso de amenorrea en la acromegalia. "Tesis Halle", 1893.
**Reiner M. y Biedl A.** — (Ver Biedl A. y Reiner M.)
**Reinhardt** — Dos casos de tumor de la hipófisis. Tumor hipofisiario sin acromegalia. "Soc. de Med. de Frankfurt", in "Münch. Med. Woch.", 1912, 1246.
**Reinhard H.** — Tratamiento medicamentoso de la inercia durante el parto. "Deutsch. Med. Woch.", 1913, N.º 16, 747; in "Zentralb. f. Gynak.", 1913, N.º 30 1139.
**Reinhardt y Creutzfeld** — Contribución al conocimiento de la acromegalia. "Beitrage zur pathologischen Anatomie und zur Allgemeinen Pathologie", 17 Julio 1913, LVI, N.º 3.
**Reissmann C.** — Endotelioma de la base del cerebro habiendo determinado síntomas de acromegalia. "Australasian Medical Gazette", Sydney, Abril 1911; in "Rev. Neurol.", 1911, 2, 673.
**Reissner** — La extructura del sistema nervioso central de los batracios anuros. "Dorpat", 1864.
**Rémy** — (Ver Etienne y Rémy).
— (Ver Perrin y Rémy).
**Renaut** — Notas sobre las lesiones histológicas en un caso de acromegalia. "Archiv. de Medec. experim.", 1892, 313.
**Rennie G.** — Endotelioma de la glándula pituitaria con infantilismo. "British Medic. Journal", 1912, 1356; in "Presse Médicale", 1912, N.º 70, 720.
**Renon L. y Delille A.** — (Ver Delille A. y Renon L.)
**Renon L. y Delille A.** — De la utilidad de asociar los medicamentos opoterápicos. "Soc. de Thérapeutique", 12 Junio 1907.
**Renon L. y Delille A.** — Sobre algunos efectos opoterápicos de la hipófisis. "Soc. de Therap.", 22 Enero 1907. "Bull. trim. du Lab. Chaix", Abril 1907, año VIII, N.º 28.
**Renon y Delille** — Insuficiencia hipofisiaria y miocarditis. "Congrés de Médecine", París, 1907, 364.

**Renon y Delille** — Opoterapia hipofisiaria y enfermedades toxiinfecciosas. "Soc. de Thérapeutique", 23 Abril 1907.
**Renon y Azam** — Enfermedad de Bassedow tratada por la opoterapia hipofisiaria. "Soc. Med. des Hopitaux", 24 Mayo 1907.
**Renon L.** — Acción de la opoterapia asociada sobre el sindrome de Bassedow. "Académie de Médecine", 5 Mayo 1908.
**Renon L. y Delille A.** — Sobre los efectos de los extractos de hipófisis, de tiróides, de suprerrenales, de ovarios, empleados en inyecciones intraperitonales en el conejo (inyecciones simples y combinaads). "1.ª nota C. R. Soc. de Biol.", 13 Junio 1908, LXIV, 1037, "2.ª nota C. R. Soc. de Biologie", 28 Noviembre 1908.
C. R. Soc. de Biologie", 28 Noviembre 1908.
**Renon L. y Delille A.** — Insuficiencia tiroovárica e hiper actividad hipofisiaria (perturbaciones acromegálicas). Mejoría por la opoterapía tiroovárica, aumento de la acromegalia por la medicación hipofisiaria. "Soc. Med. des Hopitaux", 19 Junio 1908, 973.
**Renon L.** — Los sindromes pluriglandulares y la opoterapia asociada. "Journ des Praticiens", 25 Julio 1908, 465.; "Soc. Med. des Hópitaux" 1908-09.
**Renon L.** — El tratamiento práctico de la tuberculosis pulmonar "París", 1908.
**Renon L.** — Delille A. y Monier Vinard — Sindrome poliglandular por hiper actividad hipofisiaria (gigantismo con tumor de la hipófisis) y por insuficiencia tiroovárica. "Soc. Med. des Hópitaux", 4 Diciembre 1908.
**Renon L. y Delille A.** — La medicación hipofisiaria en las cardiopatías. "Soc. de Thérepeutique", 9 Diciembre 1908.
**Renon y Delille** — Medicación hipofisiaria "Journ. des Praticiens", 12 Diciembre 1908.
**Renon L. y Delille A.** — La opoterapia indirecta. "Soc. de Biologie" 16 Enero 1909.
**Renon L., Delille A. y Monier Vinard** — Sindrome poliglandular por dishipofisia y por insufiencia tirotesticular. "Soc. Med. des Hópitaux", 5 Febrero 1909, 205.
**Renon L.** — El tratamiento científico de la tuberculosis pulmonar. "París-Masson", 1911.
**Renon L. y Géraudel E.** — Estudio anatomopatológico de un caso de sindrome poliglandular ovarotirohipofisiario. "Soc. Med. des Hópitaux", 9 Junio 1911.
**Renton, Bidwell y Bishop S.** — (Ver Bishop S., Bidwell y Rentón).
**Retzius** — La neuroglia del cerebro del hombre y de los mamíferos. La neuroglia de la neurohipófisis de los mamíferos. "Biol. Unter.", 1894, VII.
**Reuben L. Hill y Sutherland Simpson** — Efecto del extracto pituitario sobre la secreción de la leche en la cabra. "Quart. Journ. of Exper. Physiol.", VIII, 103.
**Reuss** — Afección del nervio óptico durante el embarazo. "Wien Klin. Woch.", 1908, N.º 31.
**Reygnaud** — "Bull Soc. Anat.", 1899 París.
**Reynolds Ch. B.** — Empleo de los extractos hipofisiarios en Obstetricía. "Am. Journ. of Obst. and dis. of w. and Children", 1912; in "Zentralbl. f. Gynak" ,1913, N. 1, 44.
**Rhein J. H. W.** — Los síntomas de las enfermedades del cuerpo pituitario. "New York Medic. Journ.", 6 Marzo 1915.
**Rhenter y Fabre** — (Ver Fabre y Rhenter).
**Rhenter** — Fisiología de la contracción uterina. "Thése de Lyon", 1910.
**Ribbertt H.** — Un tumor de la hipófisis. "Wirchow's Archiv" 1852, XC, 539.
**Ricaldoni A.** — Tumor de la hipófisis. Sindrome adiposo-genital. "Annal. Facult. Medic. de Montevideo", 1917, II, 328.
**Richardson Cross F.** — Un caso de acromegalia observado durante cinco años, con esquemas de los campos visuales. "Brain", 1902, 341; in "Revue Neurol.", 1903, 277.
**Richert** — Empleo de la pituitrina para reforzar las contracciones uterinas. "Wiener Klin. Woch.", 1912, N. 13.
**Richter** — Sedantes y ocitócicos en obstetricía. "Wien. Klin. Woch.", 1912, N. 13; in "Munch. Med. Woch.", 1912, N. 15.
**Richter** (de Berlín) — Poliuria hipofisiaria como prueba fisiológica del trabajo del riñon. "III Congreso de la Soc. internacional de Urología", Berlín 2-5 Junio 1914.
**Richter G.** — Nuevo tratamiento para la enfermedad de Graves por lóbulo anterior de hipófisis. "Med. Herald" (Kansas City) 1916, XXXV, 307.
**Rickman I. Godler** — Un caso de acromegalia. "Medical Presse", 1888.
**Rieck** — Pituitrina como ocitócico en la práctica urbana no debe aconsejarse. "Munch. Med. Woch.", 1912, N. 15, 816.
**Riesmann y Burr** — (Ver Burr y Riesmann).
**Rimpler y Schmidt** — (Ver Schmidt y Rimpler).
**Rinkbieter W.** — La oreja aislada de conejo como preparado superviviente para probar la acción vascular especialmente de la adrenalina e hipofisina. "Zentr. f. d. gesammte Exper. Med.", 1913, I, 355.
**Rischbieth H. y Barrington A.** — El nanismo. "Francis Galton laboratory for national eugenics. Treasury of human inheritance. Parts", VII, an. VIII. "Edit. Dulan", London.
**Rizzatti** — A propósito del extracto hipofisiario como excitante del trabajo. "Soc. Emiliana di Ostetr. e Ginec.", Modena, 18 Mayo 1913; in "Pathológica", 1 Noviembre 1913, 643.
**Rizzo** — Canal craneofaríngeo, foseta faríngea, interparietal y preinterparietal en el craneo humano. "Monit. Zool Ital.", 1901.
**Robertson T. B. y Burnett T. C.** — "Journ. Exper. Med.", 1915 XXI, 280.
**Robertson B. T. y Burnett Th. C.** — La influencia del lóbulo anterior del cuerpo pituitario sobre el crecimiento del carcinoma. "The Journ. of experim. Med.", Marzo 1915, 280.
**Robertson T. Braisford** — Estudios experimentales sobre el crecimiento III. Influencia del lóbulo anterior del cuerpo pituitario sobre el crecimiento de la laucha blanca. "Journ. of Biolog. Chemistry", 1916, XXIV, 385.
**Robertson T. Brailsford** — Estudios experimentales sobre el crecimiento. IV Influencia de Tethelin, principio regulador del crecimiento existente en el lóbulo anterior de la hipófisis, sobre el crecimiento de la laucha blanca. "Journ. of Biolog. Chemistry", 1916, XXIV, 397.
**Robertson T. Brailsford** — Sobre el aislamiento y las propiedades de Tethelin, el principio regulador del crecimiento el cual existe en el lóbulo anterior del cuerpo pituitario. "Journ. of Biolog. Chemistry", 1916, XXIV, 409.
**Robertson T. B. y Burnet Th. C.** — La influencia de Tethelin y de otros extractos alcoholsolubles del lóbulo anterior del cuerpo pituitario sobre el crecimiento del carcinoma en las ratas. "The Journ. of Experim. Medecine", Mayo 1916, XXII, N. 5, 631.
**Robertson T. B.** — Estudios experimentales sobre el crecimiento. VI Influencia de la lecitina sobre el crecimiento de la laucha blanca. "Journ. of. Biol. Chemistry", Julio 1916 XXV, N. 3, 647.
**Robertson T. B.** — Investigaciones recientes sobre la influencia del lóbulo anterior del cuerpo pituitario sobre el crecimiento y propiedades del constituyente regulador del crecimiento, Tethelin, "Endocriol.". Enero 1917, I, N. 1, 24; in "Phys. Abstracts", Mayo 1917, N. 2, 132.

**Robertson T. B.** — Tethelin como acelerador de la recuperación del peso perdido en la inanición de heridas en granulación. "Journ. Americ. Med. Assoc.", 1916, LXIV, 1009-1011; in "Phys. Abstracts", Julio 1916, I, 4, 167.
**Robertson Brailsford T. y Burnett T. C.** — Influencia de Tethelin en el cancer. "Journ. Exp. Med.", New York 1916, XXIII, 631-639; in "Phys. Abstracts", 1916, I, N. 4, 167.
**Robertson T. B. y Delprat M.** — Influencia de Tethelin sobre el crecimiento primero de la laucha blanca. "The Journ. of Biolog. Chemistry", 1917, XXXI, 567.
**Robertson T. B.** — Tethelin, etc. "Cit Endocirnology", 1917, I, N. 3, 290.
**Robertson T. B. y Burnett T.** — La parte desempeñada por el radical hidroxibenzol en la aceleración del crecimiento provocada por el colesterol y la Tethelin. "Journ. of Cáncer Research", 1918, III, 75.
**Roblee W. W.** — Relato de un caso de distrofia adiposo-genital. "Endocrinology". 1917, I, N. 3, 286.
**Rock, Nice y Courtrigth** — (Ver Nice, etc.)
**Roederer y Tixier L.** — (Ver Tixier y Roederer).
**Rodler Zipkin** — Tumor hipofisiario (Ademona maligno) del tamaño de una guinda, acromegalia hombre 46 años), "Nurnberger Medizinische Gesellschaft und Poliklinik", 14 Noviembre 1912; in "Munch. Med. Woch.", 1913, 561.
**Roemer C. y Jacoby C.** — (Ver Jacoby y Roemer).
**Roemer R.** — Pituglandol en policlínica obstétrica. "Munch. Mediz Woch.", 1912, N.° 18, 2046.
**Rogers J. Rahe J. M., Fawcett G. D. y Hackett G. S.** — Extractos de órganos; efectos de las inyecciones subcutáneas sobre la secreción pancreática. "Am. Journ. Phys." (Balt.) 1916, XL, 12
**Rogers, Rahe J. M., Fawcett G. G. y Hackett G. S.** — Efecto de los extractos de órganos sobre la secreción gástrica. "Amer. Jorn. Physiol.", 1916, XXXIX, 345-353; in "Physiol. Abstr.", 1916, I, N.° 2, 57.
**Rogers J. B.** — Efecto de la extirpación de la tiroide sobre el timo y la glándula pituitaria de la Rana pipiens. "Journ. of Exper. Zool.", 1918, XXIV, N.° 3, 589.
**Rogers J., Coombs H. C. y Rahe J. M.** — Efecto de los extractos de órganos sobre la contracción de los músculos voluntarios. "Amer. Journ. of Physiol.", 1918, XLV, N.° 2, 97.
**Rogowitsch** — Fisiología de la tiroides. "Centralb. f. d. Med. Wiss.", 1886, N.° 30, 530.
**Rogowitsch** — Sobre los efectos de la ablación del cuerpo tiroides en los animales. "Arch. de Phys. Normale et Path.", 1888, 419.
**Rogowitsch N.** — Las variaciones de la hipófisis por extirpación de la tiroides. "Ziegler's Beitrage", 1889, IV, 453-469.
**Rol L.** — Contribución al estudio de los sindromes pluriglandulares. "Tesis de París", 1911.
**Rol L. y Sainton P.** — (Ver Sainton y Rol).
**Rolon J. V.** — El órgano central del sistema nervioso en los selacios. "Deuksch. d. K. Akad. d. Wisch. zu Wien math. Natur. Ch.", 1879, (Cit. G. Sterzi).
**Rolleston** — Un caso de acromegalia. "British Med. Journ.", 1890.
**Rolleston** — "The Lancet", 1896.
**Romaña L. y Houssay B. A.** — (Ver Houssay y Romaña).
**Romer** — Sobre las relaciones entre la diabetes insípida y las funciones de la hipófisis. "Aertz. Verein in Hamburg", 25 Noviembre 1913; "Deut. Med Woch.", 1914, N.° 3; in "Munch Med. Woch.", 1913, 2755.
**Romiti G.** — Canal basilar mediano del hueso occipital. "Verbali della Soc. Tosc. di Scienze Naturali", Pisa, 1881.

**Romiti G.** — El desarrollo y las variedades del hueso occipital en el hombre. "Atti della R. Accademia dei Fisiocritici di Siena", Serie III, vol. III, 1882.
**Romiti G.** — Anuncio de algunas investigaciones anatómicas y agregados a mi monografía sobre el desarrollo y variedades del occipital humano. "Bollettino della Soc. tra i cultori di Scienze Mediche in Siena", 1886, serie 4, fsc. 5, 161.
**Romiti G.** — Sobre el canal faríngeo en el hombre y sobre la bolsa hipofisiaria o bolsa de Rathke. "Atti della Societá Tosc. di Sc. Nat.", 1886, VII, fsc. 1, Pisa 1888.
**Rominger** — Raquitismo y secreción interna. "Zentr. f. Kinder", 2 Agosto 1914, Nos. 5-6.
**Romme R.** — Diagnóstico de los tumores de la hipófisis. "Presse Médicale", 18 Setiembre 1909, N. 75, 659.
**Romme R.** — A propósito de las relaciones de la hipófisis "Presse Médicale", 1910, N. 5, 39.

**Ronchetti E.** — ¿Es la hipófisis un órgano rudimentario? "Naturalista Siciliano", 1910, anno XXI, Nos. 8-9-10; "Pathológica", III.
**Ronchetti V.** — A propósito de un caso de tumor adenomatoso proliferante de la hipófisis con sindrome acromegálico. "La Crítica Médica", 1912, N. 10, 1-31.
**Ronchetti** — Contribución a la casuística de las lesiones de la hipófisis. "Giornale R. Accademia di Medicina di Torino", Marzo-Abril 1913, LXXVI, Nos. 3-4.
**Rose F. I.** — Acromegalia y hipófisis. "IX Congreso de los Cirujanos rusos", Moscou, Diciembre 1909; in "Chirourgia", 1910, N. 160, 96-102; Anal in "Journ. de Chir.", Marzo 1911, VI, 288.
**Rose C. W.** — Alcaloides en las glándulas de secreción interna y su significado fisiológico. "Berl. Klin. Woch.", 1914, LI, 26, 1217; in "Zentralbl. f. Physiol.", 1914, XXIX, N.° 5, 221
**Rosenblatt** — "Arch des Sc. Biol. de Saint Petersbourg", 1895, III, 62; in Morel "Les Parathyroides", 255.
**Rosenbloom, Witt de y Steten** — (Ver Witt de, etc.).
**Rosenbloom J.** — Paro de la poliuria por medio del extracto hipofisiario en un caso de diabetes insípida. "Journ. Amer. Med. Assoc.", 1918, LXX, N.° 18, 1292.
**Rosenfeld J.** — Terapía de la diabetes insípida. "Mediz. Klin.", (Berlín) 1916, II, 2521.
**Rosenfeld G.** — Tratamiento de la diabetes insípida con extracto Pituitario. "Berlin. Klin. Woch.", 1916, LIII, 553-555; in "Physiol. Abstracts", Agosto Setiembre, 1916, I, N. 5-6, 247.
**Rosenhaupt** — Contribución a la clínica de los tumores de la hipófisis. "Berl. Klin. Wochensehr.", 1905, N. 39.
**Rosenthal** — "Lehrbuch der Nervenkrankheiten", 1870, 66.
**Ross** — Extracto de hipófisis como medicamento para exitar las contraciones del parto. "Zentralb. f. Gynak", 1911, N.° 35, 1208.
**Rossi U.** — El canal craneofaríngeo y la foseta faríngea. "Monitore Zoológico", 1891.
**Rossi M.** — Sobre el lóbulo lateral de la hipófisis. "Monitore Zoologico italiano", 1896, VII.
**Rossi N.** — Sobre el desarrollo de la hipófisis y sus relaciones primitivas con la cuerda dorsal y el intestino. "Annali della Facoltá di Medicina", Perugia, 1899, serie II, IV, f. 1-2; "Lo Sperimentale", 1900, N. 2, 133.
**Rossi** — Sobre los lóbulos laterales de la hipófisis. "Arch. Ital. di Anat. e di Embriol.", 1902, I.
**Rossi N.** — Sobre la extructura de la hipófisis y la existencia de una glándula infundibular en los mamíferos. "Monitore Zoologico Italiano", 1904, anno XV, I, 9.

**Rossi N.** — Sobre la existencia de brotes laterales en el esbozo de la hipófisis de los pájaros. "Annali della Facoltá di Medic.", Perugia, serie III, II, f. 2.
**Rossi N.** — Sobre la extructura del lóbulo posterior de la hipófisis. "Annali della Facoltá di Medic.", Perugia, serie IV, I, fs. 1-2.
**Rossi** — Glucosuria inmediatamente después de la inyección de extracto hipofisiario. "Il Tommasi" 1909, Nos. 25-26. Cit. por O. Masi.
**Rossle R.** — Sobre hipertrofía y correlación de órganos. "Munch. Mediz. Woch.", 1908, N. 8.
**Rossle** — La hipófisis después de la castracción. "Naturw. Medizinische Gesselschaft zu Jena", 27 Febrero 1913; in "Munch. Med. Woch.", 1913, 952.
**Rossle R.** — Comportamiento de la hipófisis humana después de la castración. "Virchow's Archiv", 14 Mayo 1914, CCXVI, N.º 2, 148. In "Pathológica", Enero 1916. VIII, 172, 47.
**Roth G. B.** — Un nuevo tipo para determinar la fuerza de los extractos pituitarios. "Journ. of Pharm. and Exper. Therap.", 1913-14, V, 559.
**Roth G. B.** — Valoración pituitaria. Comparación de la actividad fisiológica de algunas preparaciones pituitarias comerciales. "Hygienic Laboraty U. S. Public. Heath Service Bull.", N.º 100, 1916.
**Rothschild de y Lévi Leop.** — (Ver L. Lévi y Rothschild de)
**Rotky H.** — Investigaciones clínicas y radiológicas en un caso de acromegalia. "Fortschritte a. d. Geb. d. Rontgenstrahlen", 1910, XIV.
**Roubinovitch** — Acromegalia complicada de epilepsia y psicosis maníaco depresiva. "Congrés de Neurologie de Dijon", 1908. "Revue Neurolog.", 1908, 856. "Gazette des Hopitaux", 1908, 1059.
**Rougy y Arluck** — La Pituitrina, sus abusos y sus peligros. "New York Medic. Journ.", 2 Mayo 1914. In "Clín. Castellana", Marzo 1915, 211.
**Rousselot** — Ensayo sobre las relaciones de la tiroides y de la hipófisis. "Tesis de Paris", 1909.
**Roussy G.** — (Ver Camus J. y Roussy G.).
„ — (Ver Lécéne y Roussy).
**Roussy** — Los tumores de la hipófisis con acromegalia. "1er. Congreso internacional de patólogos", Torino, 2-5 Octubre 1911. In "Revue Neurol.", 1912, I, 817. In "Pathologica".
**Roussy G.** — Las glándulas a secreción interna. Sus relaciones desde el punto de vista anátomo y fisio-patológico. "París Médical", 8 Julio 1911, N.º 32, 133-138.
**Roussy G. y Clunet J.** — Ensayo de clasificación histológica de los tumores del lóbulo anterior de la hipófisis". Revue Neurol.", 15 Setiembre 1911, N.º 17, 813. "XXI Congreso de Alienistas y neurologistas". An in "Presse Médicale", 9 Agosto 1914 número 63, 654.
**Roussy G., Masson P. y Rappin** — Tumor de la hipófisis con metastasis óseas y ganglionares; ausencia de acromegalia. "Soc. de Neurol.", 28 Mayo 1914. In "Presse Médicale", 1914, N.º 49, 475.
**Routier, H. Claude y Porak R.** — (Ver Claude, Porak y Routier).
**Roux J.** — Esclerodermia y cuerpo pituitario. "Revue Neurol.", 1902, 721-723.
**Roux J. Ch. y Taillandier** — Del rol de las cápsulas suprarrenales, de la hipófisis y de algunas otras glándulas a secreción interna sobre la producción de la cretinina y de la creatina. "Int. Beitr. zur Ernahr.", 1914, XXVII, 1170-1172.
**Rowe L. M. y Hamilton A. C.** — (Ver Hamilton H. C. y Rowe L. M.).
**Rowell Jorge** — Patogenia y tratamiento del shock. "British Medic. Journal", 17 Setiembre 1910, II, 757.
**Roxburgh F. y Collis A. J.** — Notas sobre un caso de acromegalia. "British Medical Journal", 1896, II, 63.
**Roy** — (Ver Launoy y Roy).
„ — (Ver Loeper y Roy).
„ — (Ver Widal, Roy y Froin).
**Roy** — Contribución al estudio del gigantismo. "Tesis de París", 1903.
**Rozabal** — Dos casos de tumor hipofisiario en dos hermanos. "Academia Médico-quirúrgica Española", Noviembre 1912, in "Journ. de Chirurg.", 1912, N.º 5, IX, 592.
**Rozabal Farnés** — Tumor hipofisiario con síndrome adiposo-genital en dos hermanos. "Revista Clínica de Madrid", 1.º de Junio 1913, año V, N.º 11, 401-413.
**Rubaschkin** — Estudios sobre neurologia. "Arch. f. mikr. Anat.", 1904, LXIV", cit. en "Trabaj. del labor de investig. Biol.", Madrid, 1912, X, 153.
**Rubinraut A.** — Investigaciones sobre el recambio en la acromegalia. "Tesis Zurich", 1912. "Inaug. Dissert.", Zurich, 1912, in "Zentralbl. f. Physiol.", 1912, N.º 19, XXVI, 880.
**Rübsamen W.** — Investigaciones clínico-experimentales sobre la actividad de los ocitócicos en el período post-partum. "Munch. Med. Woch.", 1913, N.º 12, 627.
**Rudinger, Eppinger y Falta** — (Ver Eppinger, Falta y Rudinger).
**Rueder** — Extractos hipofisiarios en obstetricía. "Disc. Hamburg Gesell", 9 Enero 1912. In "Zentr. f. Gyn.", 1912, N.º 12.
**Ruggieri L. M. y Giavedoni G.** — (Ver Giavedoni y Ruggieri).
**Rulson James y Grainger Stewart** — (Ver Grainger Stewart y Rulson James).
**Rupp** — La via intracraneana para la extirpación de los tumores de la hipófisis. "Deutsch. Mediz. Woch.", 17 Julio 1913, XXXIX, N.º 29, 1406-1408. "Journ. de Chir.", 1913, XI, 3, 344.
**Rutsle** — Un caso de acromegalia. "British Medical Journal", 1891.
**Rynberk Van y Lo Mónaco** — (Ver Lo Mónaco y Rymberk Van).

**Saar (von)** — Tentativas de transplante de la hipófisis. "XXXVIII Congreso de Cirujía", Berlín, Abril 1909. "Zentralb. f. Chirurgie", 1909, N.º 31, 51.
**Sabbatini G.** — Tumor hipofisiario sin acromegalia. Contribución al estudio de la fisiopatología de la hipófisis. "Il Morgagni", 1911, I, Nos. 6 y 7. "Revue Neurologique", 1911, 2, 481.
**Sabbatini A.** — Medicación hipofisiaria y sueño crepuscular. "Tesis de Córdoba", 1916.
**Sabrazés y Bonnes** — Examen de la sangre en la acromegalia. "Soc. de Biol.", 4 Abril 1905, 680.
**Sacchi E. y Vassale G.** — (Ver Vassale y Sacchi).
**Sacchi** — La acromegalia. "Rivista di Scienze Mediche", Venecia, 1885.
**Sacchi** — Sobre el uso de los extractos hipofisiarios en obstetricía. "Pensiero Medico", Milán, 1912, Nos. 27-28. An in "Arch. Ital. de Ginécologie", 1912.
**Sachs E.** — Tumor de la hipófisis. "The Journ. of Nerv. and mental Diseases", Diciembre 1911, N.º 12, 747. In "R. Neurol.", 1912, II, 254.
**Sachs y Wolf** — (Ver Wolf y Sachs).
**Sachs E.** — Ulteriores experimentos con pituglandol en obstetricía. "Zentral. f. Gynak.", 1915, N.º 5, 70.
**Sacerdotti C.** — Resultado de investigaciones sobre el transplante de la hipófisis. "Resoconto della Soc. Ital. di Patologia", Firenze, Octubre 1903, y "Giorn. R. Accad. Med. di Torino", 1905, Nos. 5 y 6. "Lo Sperimentale", 1903.

**Sack W. Th.** — De la influencia del cuerpo amarillo e hipófisis (lóbulo anterior) sobre el recambio. "Archiv f. exper. Path. u Pharmak.", 1912, LXX, 293-302.
**Sadowasser, Hofbauer, Heimann, Zinsser, Shiffer, Mackenrodt, Grafenberg, Strasmann** — (Ver Hofbauer, etc.)
**Saenger** — Un caso de acromegalia. "Aertzlicher Verein in Hambourg", 17 Marzo 1914. "Munch. Med. Woch.", 1914, 730.
**Saint Rémy G.** — Contribución a la histología de la hipófisis. "Archiv. de Biologie", 1892, XII, 425. "C. R. Acad. des Sc.", 1892.
**Saint Rémy** — Sobre el significado morfológico de la bolsa faríngea de Seesel. "C. R. de la Soc. de Biol.", 1895, II, 423.
**Saint Rémy** — Investigaciones sobre el divertículo faríngeo de Seesel. "Arch. d'anatomie microscopique", 1897, I.
**Sainton** — Las perturbaciones psíquicas en las alteraciones de las glándulas a secreción interna. "L'Encéphale", 1906, Nos. 3 y 4.
**Sainton y Rathery** — Mixedema y tumor de la hipófisis. Contribución al estudio de las insuficiencias pluriglandulares. "Société Médicale des Hopitaux", 8 Mayo 1908.
**Sainton y State** — La forma dolorosa de la acromegalia. "Revue Neurologie", 1900, 302.
**Sainton** — Glicos. H., etc. "XXI Congreso de alienistas y neurólogos", Amiens, Agosto 1911.
**Sainton P. y Rol L.** — Diabetes juvenil, tumor de la hipófisis e infantilismo. "Revue Neurologique", 30 Junio 1913, N.º 12, 785.
**Sainton P. y Rol L.** — Diabetes hipofisiario. "Gazette des Hopitaux", Setiembre 1913, número 99, 1553.
**Sajous M. de** — Las secreciones internas y sus principios en medicina. "Philadelphia", 1903.
**Sajous Ch. E. de M.** — El principio suprarrenal como agente específico en los extractos de hipófisis, de testículo y de ovario y en los otros extractos. "Monthly Cyclopoedia and Medic. Bull.", Mayo y Junio 1909, II, Nos. 5 y 6, 278 y 34.
**Sajous M. de** — Las secreciones internas. El aparato hipofisio suprarrenal, su rol en el estado normal y en el patológico. "IX Congreso Francés de Medic.", París 14, 16, Octubre 1907. "Semana Médica", 1910.
**Sakorraphos** — Examen de la sangre en la acromegalia. "Soc. de Biolog.", 20 Mayo 1905, 831.
**Salbey** — Un caso de acromegalia con diabetes azucarada. "Tesis Erlangen", 1889.
**Salerni A.** — Sobre un caso de tumor de la hipófisis en un alienado acromegálico. "Riforma Medica", 13 Abril 1912, XXXVIII, N.º 15, 394-397.
**Salge** — Caso de acromegalia congénita con examen histológico. "Soc. de Med. int. y Ped. de Berlín", 22 Enero 1912. "Munch. Med. Woch.", 1912, N.º 5, 284.
**Salmon** — La hipófisis y la patogenia de la enfermedad de Bassedow. "Revue de Médecine", 10 Marzo 1905, XXV.
**Salmon A.** — Sobre el origen del sueño. Estudio de las relaciones entre el sueño y la función de la glándula pituitaria. "Revue de Médicine", 1906, N.º 4, 369.
**Salmon A.** — La función del sueño. París, 1910.
**Salmón A.** — La cura hipofisiaria de la enfermedad de Bassedow. "Il Policlinico" (sezione prat.). 1911, N.º 36.
**Salmon A.** — Sobre las relaciones entre la hipófisis, el sueño y el letargo de los mamíferos hibernantes, con consideraciones especiales sobre el génesis del letargo. "Lo Sperimentale", Florencia, 1916, LXX, 345. In "Endocrinology", I, N.º 4.
**Salmon A.** — El síndrome infundibular en un caso de tumor del 3er. ventrículo. "La Presse Médicale", 1917, N.º 56, 578.
**Salomon J. y Briand M.** — (Ver Briand V. y Salomon J.).
**Salomon** — Recambio gaseoso en la enfermedad de Bassedow y acromegalia. "Berl. Klin. Woch.", Berlín, 1904.
**Salomon** — Síndrome acromegálico con perturbaciones psíquicas: influencia del tratamiento opoterápico. "Soc. Clinique de Medecine Mentale", 17 Noviembre 1913. In "Presse Médicale", 1913, N.º 101, 1019.
**Salvi G. A.** — Glándula pituitaria y significado de las fosetas laterales y de las cavidades premandibulares en los embriones de algunos saurios. "Archivio di Anat. e di Embriologia", 1902, I, fsc. II. An in "Arch. Ital. di Biol.", XXXIX, 476.
**Salvioli y Carraro A.** — Sobre la fisiología de la hipófisis. "Arch. Ital. de Biologie", 1908, XLIX, 1-38.
**Salvioli y Austoni** — El método manométrico aplicado al estudio de la función del corazón aislado de los mamíferos. "Arch. Ital. de Biologie", 1909, LII, 277.
**Salzer** — Sobre el desarrollo de la hipófisis de los mamíferos. "Arch. f. mikr. Anat.", 1897, LI.
**Salle V.** — Sobre un caso de anormal tamaño congénito de las extremidades con una acromegalia complejo sintomática. "Jahrb. f. Kinderheilk", LXXV, fsc. 5.
**Sandow M.** — Distrofia adiposo-genital. "Zentral fur Gynak.", 1915, N.º 22, 382.
**Sandri** — Contribución a la anatomía y a la fisiología de la hipófisis. "Riv. di patol. nerv. e mentale", 1908, 518-550. "Arch. Ital. de Biol.", 1909, LI, 336-348.
**Sandri** — Struma adenomatosa de la hipófisis. Sueño patológico, ausencia de manifestaciones acromegálicas. "Riv. di Patol. nervosa e mentale", 1909, fsc. 7. "Revue Neurol.", 1910, 579. "Pathológica", II.
**Sandri O.** — Contribución a la anatomía y fisiología de la hipófisis. "Neurolog. Centralb.", 1909, XXVIII, 1304.
**Sansum** — (Ver Wilder R. M. y Sansum W. D.).
„ — (Ver Wooddyatt, Sansum y Wilder).
**Sante de Sanctis** — Los infantilismos. "Il Policlinico" 28 Agosto y 4 Setiembre 1910, XVII, Nos. 35 y 36, 1091 y 1124.
**Santenoise y Garnier** — (Ver Garnier y Santenoise).
**Santi E.** — Estudio comparativo sobre la acción de los extractos hipofisiarios de animales preñados y no preñados, sobre la musculatura lisa. "Arch. f. Gyn.", 1914, CII, 432-445.
**Santorini I. D.** — Observaciones anatómicas. "Venezia", 1724.
**Santulli C.** — Acción de los extractos de hipófisis sobre la composición de la sangre. "Giorn. Intern. d. Sc. Med.", 15 Enero 1910. "Il Policlinico" (sez. prat.), 1910, fascículo 34, 1073.
**Sanz, Parache, Becerro de Bengoa, Chacón de Grado, Diaz Carmena, Franco, Recassens, Mañueco** — (Ver Parache, etc.).
**Sarbo** — Acormegaliarol. "Pest. Med. Chir. Presse", Budapest, 1892, XXVIII. "Neurologische Centralblatt", 1892.
**Sardou G.** — Opoterapia del insomnio. "Bull. Général de Thérapeutique", 30 Abril 1910.
**Sarteschi U. y Sotti G.** — (Ver Sotti y Sarteschi U.).
**Sarteschi O.** — Gigantismo e infantilismo sexual. "Riv. Italiana di Neuropat., Psicologia ed Elettroterapia", Febrero 1911, IV, fsc. 2, 49-58.
**Sastre A.** — Sobre un caso de insuficiencia hipofisiaria tratado con éxito por la opoterapia. "Dauphiné Médicale", Agosto 1907, N.º 8.
**Saucerotte** — Acromegalia. Mezcla de Cirujía, 1.ª parte, 1801, 407. "Comunic. a Acad. Chir.", 1772.

**Sauerbruch** — Tumor de la hipófisis. "Correspondenz Blatt für Schweizer Aerzte", 16 Mayo, XLIV, N.º 20, 631-634.
**Saunders P. W.** — Un caso de hipopituitarismo. "Proceed. of the Royal Society of Medicine of London", 14 Diciembre 1911, V. N.º 3; in "Revue Neurol.", 1912, 2, 197.
**Savagnone E.** — Cotribución al estudio de la extructura fina de la hipófisis. "Riv. italiana di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia', 1909, 8-19. In "Patológica", I, 272.
**Savin** — Diversos procedimientos empleados en Viena para la cirujía de la hipófisis. "Le Poitou Médical", Mayo 1912, XXVII, N.º 5.
**Scaffidi** — Sobre la fina extructura y las funciones de la hipófisis del hombre. "Arch. f. micros. Anat.", 1904, LXIV.
**Scagliano S.** — Glándulas con secreción interna y narcosis clorofórmica. "Virchow's Archiv", CCXIX Hft. 1; in "Zentr. f. Gynak", 1915, N.º 24, 420.
**Scalinci N.** — Sobre la exoftalmia acromegálica. "Il Tommasi", 1906, I, Nos. 10-11. In "Revue Neurolog.", 662.
**Schabad** — El recambio en la ostiogénesis imperfecta congénita. "Z. Kinderheilk.", 1914, II, 230.
**Schafer** — (Ver Olivier y Schafer).
" — (Ver Hoffbauer, Heiman, Zinsser, Schafer, Mackeurodt, Sadewasser, Grafenberg, Strassmann).
**Schafer** — Tratado de Fisiología. London, 1898, I, 946-47-48.
**Schafer y Magnus** — Acción de los extractos del cuerpo pituitario, sobre los riñones. "Proceed of the Physiol. Society", 20 Julio 1901, IX-X. In "Journ. of Physiol.", 1901-02, XXVII, 9.
**Schafer y Vincent** — Los efectos fisiológicos de los extractos del cuerpo pituitario. "The Journal of Phisiology", 1899, XXV, 87-97.
**Schafer y Herring** — Acción de los extractos hipofisiarios sobre los riñones. "Phisiolophical Transaction of the Proceed. of the Royal Society of London", 3 Mayo 1906, serie B, CXCIX.
**Schafer E. A.** — Las funciones del cuerpo pituitario. "Proc. Roy. Soc. London", 1909, LXXXI, 442-468.
**Schafer E. A.** — La función de la hipófisis cerebral. "Berner Universitatsschriften", 1911, M. Drechsel, Bern.
**Schafer E. A. y Mackenzie K.** — La acción de los extractos animales sobre la secreción láctea. "Proceed. of the Royal Soc.", 1911, LXXXIV.
**Schafer E. A.** — Efectos sobre el crecimiento y el metabolismo de la adición de pequeñas cantidades de tejido ovárico, pituitario y tiroídeo al régimen manual de ratas blancas. "Quartely Journ. of experim. Physiology", 1912, V, 203-228. An in "Journal de Phys. et de Path. générales", Enero 1913.
**Schafer E. A.** — Del cambio eléctrico que acompaña a la secreción de la glándula mamaria. "Libro jubilar del Prof. Ch. Richet", 1912, 367.
**Schafer E. A.** — Sobre el efecto de los extractos de la glándula pituitaria y del cuerpo amarillo sobre la glándula mamaria humana. "Quartely Journ. of Experim. Physiology", 15 Febrero 1913, VI, 17-19; in "Journ. de Phys. et de Path. générales", Mayo 1913.
**Schafer E. A.** — (Discusión sobre las enfermedades del cuerpo pituitario.) La extructura y fnnciones del cuerpo pituitario. "Proceed. of the Royal Society of Medicine", 1913, N.º 6. ("Section of Neurol. y Ophtalm.")
**Schafer E. A.** — Nota sobre el trabajo precedente de Simpson e Hill. "El modo de acción del extracto pituitario sobre la glándula mamaria". "Quartely Journ. of Exper. Physiol.", 1915, VIII, 4, 379.
**Schafer P.** — Experimentos con Pituglandol. "Munch. Med. Woch.", 9 Enero 1912, número 2, 75.
**Schaeffer y Claude** — (Ver Claude y Schaeffer.)
**Schaeffer E.** — Contribución a la sintomalogía de la acromegalia. "Neurol. Centralb.", 1903, 296. In "Revue Neurol.", 1904, 351.
**Schaeffer I.** — Observaciones al trabajo de C. Martinotti "Sobre algunas particularidades de extructura de las fibras musculares estriadas en relación con el diagnóstico de acromegalia.
**Schaeffer H. y Claude H.** — (Ver Claude H. y Schaeffer H.)
**Schaulinghaufen Otto** — Persistencia del canal faríngeo en un cranco humano; su existencia en los atropoides. "Anat. Anz.", 1907, XXX.
**Schaw H. L.** — Hemorragia de recién nacido con referencia de un caso. (Adrenalina-Pituitrina). "Carol. Med. Ass.", 1917, XXIII, 408. Cit. "Endocrinology", 1917, I, N.º 3, 399.
**Scheffelaar Krnots** — Un tumor de la glándula pituitaria o Hypophisis cerebri. "Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde" (Amsterdam), 4 Julio 1914, II, N.º 4.
**Scheill, Madill, Allan, Smith, Gibson** — (Ver Madill, etc.)
**Schickele** — Substancias ocitócicas y secreción interna. "V Kongress der Deut. Gessellschaft fur Gynak. zu Halle", 14-17 Mayo 1913. In "Zentr. fur Gynak.", 1913, número 24, 880.
**Schickele G.** — Sobre la ascendencia de la substancia hipertensora de la hipófisis. "Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.", 1913, I, 545. In "Z. f. Gynak.", 1913, N.º 47, 1736.
**Schickele** — Crítico resumen de las recientes publicaciones en Obstetricia y Gynecología en 1911. "Much. Med. Woch.", 1912, N.º 10, 541.
**Schiff, Falta, Schwartz y Paltauf** — (Ver Falta, etc.)
**Schiff A.** — Modificaciones del recambio por los preparados de Hipófisis y tiroídes. "Zeitschr. f. Klin. Mediz.", 1897, XXXII, 284.
**Schiff A.** — Hipófisis y tiroides y su influencia sobre el recambio en el hombre. "Wien Klin. Woch.", 1897, 277.
**Schiffman J.** — Pituitrina como medicamento excitador de las contracciones del parto. "Wien. Klin. Woch.", 1911, N.º 43.
**Schiffman** — Pituitrina como anticipador del parto. In "Munch. Med. Woch.", 1912, 2407.
**Schilder P.** — Sobre algunas poco conocidas localizaciones de la degeneración amiloíde. "Ziegler's Beitrage", XLV, 628.
**Schinck** — Un caso de acromegalia. "Prager Med. Woch.", 1903, N.º 37.
**Schiotz C.** — Tumor pituitario. "Med. Revue" (Bergen), 1916, XXXIII, 91.
**Schirmer.** — Pituitrina el nuevo ocitócico. In "Munch. Med. Woch.", 1912, 392.
**Schirmer O.** — Afecciones del nervio óptico y glándulas endócrinas. "Journ. Nerv. y Mental Dis." (N. Y.), 1916, X, 358.
**Schlagenhaufen** — Un canal craneofaríngeo persistente en un craneo humano y su existencia en los antropoides. "Anat. Anzeiger", 1907, N.º 1.
**Schleidt J.** — Sobre la hipófisis en machos feminizados y en hembras masculinizadas. "Zentralbl. f. Physiol.", 1913, XXVII, N.º 22, 1171.
**Schleidt J.** — Sobre la hipófisis en machos feminizados y en hembras masculinizadas. "Zentr. f. Physiol.", 1914, XXVII, 1170, 1172.
**Schlesinger** — Un caso de acromegalia con síntomas oculares. "Club Médico Vienés", 16 Enero 1895. In "Revue Neurol.", 1895, 332.
**Schlesinger H.** — Un caso típico de acromegalia. "Club Médico Vienés", 12 Junio 1895, in "Revue Neurologique", 1896, 127.

**Schlesinger H.** — Contribución al conocimiento de la acromegalia. "Wiener Klin. Woch.", 1897.
**Schlesinger H.** — Acromegalia por tumor hipofisiario. "Wiener Klin. Woch.", 1907, LVII, 398.
**Schlesinger H.** — Sobre las relaciones entre la acromegalia y diabetes. "Wiener Klin. Rundsch", 1.º Mayo 1907. In "Semaine Médicale", 12 Marzo 1902, 86.
**Schlesinger H.** — Acromegalia de marcha crónica. In "Munch. Med. Woch.", 1912, 506.
**Schlesinger H.** — Un caso de acromegalia de evolución excepcionalmente lenta. "Mitt. der Gesell. f. inn. Med. u. Kinderh. in Wien", 1912, N.º 4; an in "Revue Neurologique", 1912, 2, 408.
**Schlesinger** — Combinación de una acromegalia no completa con siringomielia sacrolumbar. "Gesellschaf fur innere Medizin und Kinderheilkunde", 29 Enero 1914. In "Munch. Med. Woch.", 1914, N.º 6, 340.
**Schlimpert** — Investigaciones experimentales sobre la fisiología de la hipófisis por medio del método de Bissemski, sobre la oreja superviviente de conejo. "Montschrift fur Geburtshilfe und Gynak.", Julio 1913, XXXVIII, N.º 1. In "Munch. Med. Woch.", 1913, 1291. "XV Congreso de la Soc. Alem. de Ginecol.", 14-17 Mayo 1913. In "Mediz. Klin.", 1913, N.º 25, 1011.
**Schloffer H.** — Sobre la cuestión de las operaciones sobre la hipófisis. "Beitr. z. Klin. Chir.", 1906, L, 767.
**Schloffer H.** — Ulteriores datos sobre el caso de operación de tumor hipofisiario. "Wien. Klin. Woch.", 1907, 1075.
**Schloffer** — Consideraciones al artículo "Feliz operación". "Wiener Klin. Woch.", 1907.
**Schoffer H.** — Operación feliz de un tumor de la hipófisis por vía nasal. "Wien. Klin. Woch.", 25 Mayo 1907, N.º 21, 621. "Soc. de Med. de Innsbrück", 26 Abril 1907.
**Schloffer** — Acromegalia. "Soc. Cientif. Médicos alemanes de Bohemia", Brunn, 22 Noviembre 1912.
**Schlossberger A.** — Dos casos de eclampsia curados con extracto hipofisiario. "Zentr. fur Gynak.", 1914, N.º 3, 147.
**Schmidt y Parkes W. F.** — (Ver Parkes W. F. y Schmidt).
**Schmidt F.** — "Zeitschrift fur Wissen-schaflinde Zoologie", 1862, XI, 43.
**Schmidt** — Contribución a la embriología del cerebro. "Zeits. f. Wiss. Zool.", 1882, XI.
**Schmidt** — Afecciones tuberculosas de la hipófisis en un vacuno. "Berl. tierarztl. Woch.", 1889, N.º 45, 357.
**Schmidt-Rimpler** — Las enfermedades de los ojos en relación con otras afecciones. "Viena", 1905.
**Schmidt** — Tumor de la hipófisis con especial participación del conducto hipofisiario y parcial clasificación. "Verein Deuts. Aerzte in Prag". 6-20 Febrero 1914. In "Wien. Klin. Woch.", 1914, 401. "Munch. Med. Woch.", 1914, 683.
**Schmidt C. L. A.** — Estudios sobre la propiedad y acción de la Tethelin. "Journ. Lab. and Clin. Med.", 1917, II, 711. In "Endocrinology", I, N.º 4. In "Phys. Abstracts", Octubre 1917, II, N.º 7, 426.
**Schmidt C. L. A. y May E. S.** — Sobre la posible derivación del principio activo del lóbulo posterior del cuerpo pituitario a expensas de Tethelin. "Journ. Lab. and Clin. Med." (St. Louis), 1917, II, 708. In "Endocrinology", I, N.º 4. In "Physiol. Abstracts", Octubre 1917, II, 7, 425.
**Schmidt H. y Weber F. P.** — (Ver Weber y Schmidt).
**Schmit** — (Prag.) Sobre el empleo de la pituitrina y pantopon en obstetricia. "Gyn. Rundschau", 1911, N.º 15. In "Munch. Med. Woch.", 1911, 2230; 1912, 61.
**Schmid (H. H.)** — Tratamiento de las hemorragias atónicas. "Deuts. Med. Woch.", 1912, N.º 41. In "Z. f. Ginak.", 1913, N.º 1, 43.
**Schmidt H. B.** — Efectos de las inyecciones pituitarias sobre la presión sanguínea de los febricientes. "Arch. Int. Med.", 1917, XIX, 1059-1061. In "Phys. Abstracts", Octubre 1917, II, N.º 7, 426.
**Schmiegelow E.** — Consideraciones sobre el tratamiento operatorio de las afecciones hipofisiarias. "Hospitalstidende, Copenhagen", 1910, Nos. 42 y 43, 1117, 1201.
**Schmiergeld A.** — (Ver Claude H. y Schmiergeld A.)
— (Ver Alquier y Schmiergeld A.)
**Schmiergeld A.** — Las glándulas a secreción interna en la parálisis general. "L'Encéphale", Noviembre 1907, año II, N.º 11, 501-509.
**Schmiergeld A.** — Lesiones de las glándulas a secreción interna en dos casos de alcoholismo crónico. "Arch. de Med. exper. et d'anat. pathol.", Enero 1909, N.º 1, 75-85.
**Schmitt E.** — Desideratas anatómicas y quirúrgicas en la exposición y extirpación de la glándula pituitaria. "Annals of Surgery", 1911, CCXVII, 44.
**Schmorl y Berblinger** — (Ver Berblinger y Schmorl).
**Schmorl** — Dos casos de tumor hipofisiario con acromegalia. "Soc. de Ciencias Médicas y Naturales de Dresde", 12 Noviembre 1910. "Munch. Mediz. Woch.", 17 Enero 1911, LVIII, N.º 2, 163-164.
**Schmuchter y Mager** — Tumor hipofisiario. "Wien. Klin. Woch.", 1908, 1992.
**Shuabel J.** — Sobre hemianopsia temporal. "Zeitschr. f. Augenheilk.", 1905, XIII.
**Shneider Sievers** — Casuística a la práctica obstétrica de la pituitrina. "Geb. Gesells. Zu. Hamburg", In "Z. f. Gynak.", 1912, N.º 12, 368.
**Schnitzler J. y Ewald K.** — Sobre presencia de tiroidina en la hipófisis. "Wien. Klin. Woch.", 1896, IX, 657-658.
**Schnitzler** — Contribución a la sintomalogía de los tumores de la hipófisis. "Deut. Zeitschr. f. Nervenheilkunde", 1911, XLI, fsc. 4-6, 279. In "Revue Neurol.", 1912, I, 258.
**Scholberg H. A. y Barton White E.** — (Ver Barton White y Scholberg H. A.)
**Schonborn** — Sobre acromegalia. "Ziegler's Beitrage", 1905, 468.
**Shoneman A.** — Hipófisis y tiroides. "Virchow's Archiv", 1892, CXXIX, 2, 1, 310.
**Schonholzer** — Contribución a la casuística de los tumores hipofisiarios. "Wiener Klin. Rundschau", 8 Marzo 1914, XIII, N.º 9.
**Schuetze** — Extractos de hipófisis. "Munch. Med. Woch.", 1912, N.º 12.
**Schulmann y Garnier** — (Ver Garnier y Schulmann).
**Schüller A.** — La imagen radiográfica de la base del cráneo. "Wiener Klin. Rundschau". 1904, N.º 26.
**Schüller** — La base del cráneo en la imágen radiológica. "Fortschr. a. d. Geb. d. Rontgenstrahlen", 1904-5, XI, 280.
**Schüller** — Radiodiagnóstico de las afecciones de la cabeza. "Holder ed. Viena". (Suplemento enciclopedía Nothnagel).
**Schultze Fr.** — Acromegalia. "Deutsche Mediz. Wosch.", 29 Noviembre 1889, N.º 48.
**Schultze y Jores** — Contribución a la sintomalogía y anatomía de la acromegalia. "Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.", 1897, XI.
**Schultze** — Acromegalia. "Soc. de Ciencias Naturales y Médicas del bajo Rhin" (Bonn). "Deutzche Mediz. Woch.", 13 Diciembre 1909.
**Schultze** — Acromegalia. "Deutsche Med. Woch.", 1910, 22, 1060.
**Schultze y Fischer** — Contribución al estudio de la acromegalia y osteartropatía hipetrofiante, "Mitteilungen aus den Grenzgebieten de Medizin und Chirurgie' (Jena), 1912, XXIV, fsc. 4-5 607. An in "Journ. de Chirurgie", Agosto 1912, IX, número 2, 161.

**Schultze** — Menorragia mortal en un caso de tireoplasia con adenoma a células principales de la hipófisis. "Virchow's Archiv", Junio 1914, CCXVI, N.º 3.
**Schupfer** — Patogenia de la acromegalia. "Annali di Medic. navale", Julio 1898, año IV, fsc. VII, 688. In "Revue Neurol.", 1898, 853.
**Schuster E. y Konschegg A. von** — (Ver Konschegg y Schuster).
**Schuster** — Perturbaciones psíquicas en los tumores cerebrales. 1902.
**Schuter** — Tumor de la hipófisis, radiografía. "Neurol. Centralb.", 1907, 841. In "Revue Neurol.", 1908, 1265.
**Schutte** — La anatomía patológica de la acromegalia. "Centralbl. f. Allgem. Path. und pathol. Anatomie", 1898, 59.
**Schwartz, Falta, Schiff y Paltauf** — (Ver Falta, etc.).
**Schwartz** — Algunas consideraciones a propósito de la consecuencia de la tireoidectomia completa. "Revist. Speriment. di Freniatría", 1891, 19. (In Tilney).
**Schwartz O.** — "Wien. Klin. Woch.", 1909, 984. (Cit. por Ott y Scott). "Journ. of Pharmac. and Exper. Therap.", 1912, III, 625.
**Schwartz Th.** — Un caso de distrofia adiposo-genital causada por una meningitis serosa. "St. Petersb. Med. Zeitschrift", 12 Noviembre 1913, XXXVIII, N.º 21, 310-313.
**Schweeger O., Falta W. y Bertelli G.** — (Ver Bertelli G., Falta W. y Sweeger).
**Schweinitz De** — Algunas observaciones sobre los síntomas oculares de las enfermedades pituitarias. "Penn. Med. Journ.", 1911-12, XV, 515-529. Cit. Cushing y Walker.
**Schweinitz De y Holloway** — Alteraciones del campo visual en las afecciones de la hipófisis, en particular de escotoma. "The Journ. of the Amer. Medic. Assoc.", Chicago. 21 Setiembre 1912, LIX, N.º 12.
**Schwooner** — Sobre acromegalia hereditaria. "Zeit. f. Klin. Mediz.", 1897, XXXII, 202. In "Revue Neurol.", 1898, 490.
**Scinicariello** — Nuevo método operatorio para el estudio experimental de la hipófisis cerebral. "Riforma Medica", 1913, XXIX, 645.
**Scinicariello U.** — Hipófisis y gravidanza. "Riforma Medica", 1914, XXX, 1182 y 1210.
**Scott y Ott J. C.** — (Ver Ott y Scott).
**Scott** — Contribución a la embriología de Petromizon. "Morph. Jahrb.", 1881, VII.
**Scott** — Nota sobre el desarrollo del Petromizon. "Journ. of. Morph.", 1887, 264.
**Scott** — Infundibulina en hemorragias debidas al carcinoma del útero. "New York Medical Journal", 1911.
**Scott** — El efecto de infundibulina sobre la secreción mamaria. "The New York Med. Journ.", 1912, 1268.
**Sears** — Un caso de acromegalia tratado con extracto tiroideo. "Boston Med. and Surg. Journal", 1896.
**Seaux** — A propósito de la acción eutócica de la pituitrina. "Clinique Centrale de Liége", 6 Diciembre 1912. In "Presse Médicale", 11 Enero 1913, N.º 4, 38.
**Secretan B.** — El shock operatorio. "The Practitioner", Julio 1912, LXXXIX, N.º 1, 137-142. An in "Journ. de Chir.", Setiembre 1912, IX, N.º 23, 295.
**Seesel** — Sobre el desarrollo del intestino anterior. "Arch. f. Anat. und Entr.", 1877, 449.
**Segura E. V.** — Contribución a la cirujía de la hipófisis. "1er. Congreso Nacional de Medicina", Setiembre 1916. Flaiban y Camilloni edit.
**Segura E.** — Tumores de hipófisis (cirugía). "Relato pres. a las sesiones extraord. de la Asoc. Méd. Arg.", 22 Setiembre 1917. "Revista de la Asoc. Médica Argentina", 1917, 27, 985.
**Seitz** — Las perturbaciones de la secreción interna en su relación con el embarazo, parto y puerperio. "XV Kongress der Deutschen Gesellschaft fur Gynak.", zu Halle, 14-17 Mayo 1913. Ref. in "Zentralbl. fur Ginak.", 1913, 879.
**Seitz** — Secreción interna y embarazo. Leipzig, 1913.
**Sekiguchi** — Perturbaciones hipofisiarias en el cáncer de la mama y sus relaciones con la diabetes insípida. "Annals of Surgery", Phil.ª, 1916, LXIII, 297.
**Selke** — Sobre un papiloma epitelial del cerebro. "Tesis Konigsberg", 1891.
**Senge J.** — Pruebas clínico-experimentales sobre el ocitócico hipofisiario. "Deutsche Mediz. Woch.", 1913, 1833.
**Selvestri** — Sarcoma del mediastino y acromegalia. "Riforma Medica", 1903, LI.
**Sézary A.** — De la opoterapia suprarrenal e hipofisiaria en ciertos estados miasténicos. "Bull. trim. du Labor. Chaix", Julio 1914.
**Shamoff V. N.** — Sobre la descarga secretora del cuerpo pituitario producida por la estimulación del ganglio cervical superior del simpático. "Amer. Journ. Phisiol.", 1915, 16, XXXIX, 279 in "Physiol. Astr.", 1916, I, N.º 2, 58.
**Shamoff V. N.** — Acción de varios extractos pituitarios sobre segmentos intestinales aislados. "Amer. Journ. Physiol." (Balt.), 1916, XXXIX, 268. In "Endocrinology", I, N.º 4, 507. Cit. in "Physiol. Abstracts", I, N.º 2, 58.
**Sheen y Vincent** — (Ver Vincent y Sheen).
**Shima** — Arbeiten aus dem neurologischen. "Institut an der Wiener Universitat", 1908, XVI.
**Shinkiski Hatai** — Peso de las vísceras abdominales y torácicas, de las glándulas sexuales, de las glándulas de secreción interna y de los glóbulos oculares del ratón blanco según el peso del cuerpo. "The Amer. Journ. of Anatomy", Julio 1913, XV, N.º 1, 87,119.
**Shlenker M. A.** — Funciones de la menstruación con referencia a la secreción interna. "New Orleans Med. and Surg. Journ.", 1916, LXIX, 105. In "Endocrinology", 1917, I, número 1.
**Siach** — Un caso de acromegalia. "The Lancet", 1893, II.
**Sicard** — Síndrome adiposo-genital. "Soc. Médicale des Hopitaux", 28 Noviembre 1913. In "Presse Médicale", 983.
**Sicard y Haguenau** — Acromegalia parcial familiar. "Societé Médicale des Hopitaux", 26 Junio 1914. In "Presse Méd.", 1914, N.º 52, 500.
**Siccardi y Loredan** — Acción de extractos de órganos sobre la fibra muscular lisa de los vasos. "Accad. de Med. de Pádua", 24 Enero 1913. "Arch. Ital. de Biol.", 1913, LX, 21. "Zeitschrift f. Allgemeine Physiologie", 1913, fs. 2. In "Presse Médicale", 8 Marzo 1913, N.º 20, 191.
**Siegenbeek van Heukelom** — Obesidad de origen hipofisiario. "Soc. holandesa de pediatría" (Groningue), 29 Noviembre 1913. "Nederlandsche Tijdscrift voor Geneeskunde", 4 Julio 1914, II, N.º 1.
**Sievers-Schneider** — (Ver Schneider-Sievers).
**Siguret** (Bar, Lequeux, Pouliot) — El empleo de la pituitrina en obstetricía. "Société d'Obstetrique et de Gynécol. de Paris", 8 Junio 1912. In "Presse Médicale", número 57, 603.
**Siguret** — Contribución al estudio histológico de la hipófisis durante el embarazo. "Tesis de Paris", 1912.
**Siguret** — Estudio sobre la acción de los extractos hipofisiarios. "Arch. mens. d'Obst. et de Gynec.", Diciembre 1912. In "Z. f. Gynak.", 1913, N.º 30, 1138.
**Siguret y Fellisier** — Acción del extracto del lóbulo posterior de la hipófisis. "Arch. Nouv. d'Obstetr. et de Gynécol.", 1912.
**Sikes, Halliburton y Candler** — (Ver Halliburton, Candler y Sikes).
**Silbermark** — La extirpación intracraneana de la hipófisis. "Wiener Klin. Woch.", 1910, N.º 13, 467. In "Zentralbl. f. Physiol.", 1910, XXIV, 467.
**Silcock** — Acromegalia. "British Medical Journal", 4 Enero 1890, 19.
**Silva y Varaglia** — (Ver Varaglia y Silva).

**Silva** — Caso de acromegalia con atrofía de los testículos. "Riforma Medica", 1895, II.
**Silva León Ramón** — Sobre la acción ocitócica de la pituitrina. "Tesis de Santiago de Chile", 1912.
**Silverman A. C. y Knowlton F. B.** — (Ver Knowlton y Silverman).
**Silvestri** — Sarcoma del mediastino y acromegalia. "Riforma Medica", 1892, números 157-158, 1903, 1416. In "Revue Neurol.", 1904, 241.
**Silvestrini R. y Baduel A.** — (Ver Baduel A. y Silvestrini R.).
**Silvestrini R.** — Adiposis dolorosa. "Annali d. Facoltá di Medicina", Perugia, VIII, fascículos 3 y 4.
**Silvestrini R.** — Sobre la acción del extracto acuoso del lóbulo posterior de la hipófisis sobre la presión sanguínea y el corazón. "Riv. critica di Clinica medica", Florencia, 1905, VI, N.º 28. "Archiv. Ital. di Biolog.", 1905, XLV.
**Silvestrini R. y Baduel A.** — Investigaciones para precisar cuál es la parte activa del lóbulo posterior de la hipófisis. "Istituto Umbro di Scienze e Lettere", 23 Mayo, 1907.
**Silvestrini R.** — Otra observación de adiposis dolorosa. "Riv. critica di Clin. medica", 1911, número 16.
**Simmonds** — (Ver Berblinger).
**Simmonds** (Hamburgo) — Hipófisis y diabetes insípida. "Munch. Med. Woch.", 1913. LX, N.º 3, 127-128. In "Presse Médicale", 8 Marzo 1913, N.º 20, 193.
**Simmonds** — Atrofia de la hipófisis con terminación mortal. "Aert. Verein". In Hamburg, 6 Enero 1914. Cit. "Munch. Med. Woch.", 1914, N.º 2, 107.
**Simmonds** — Sobre los tumores secundarios de la hipófisis y sus relaciones con la diabetes insípida. "Munch. Mediz. Woch.", Enero 1914, LXI, N.º 4, 180.
**Simmonds** — Goma de la hipófisis. "Aertlicher Verein in Hamburg", 3 Febrero 1914. In "Münch Med. Woch.", 1914, N.º 7, 385.
**Simmonds** — Modificaciones de la hipófisis en la meningitis tuberculosa. An in "Münch. Mediz. Woch.", 1914, N.º 36, 1915.
**Simmonds** — Muerte por atrofía de la hipófisis. "Deuts. Med. Woch.", 12 Febrero 1914. In "Presse Médicale", 1914, N.º 25.
**Simmonds** — Sobre alteraciones de la hipófisis y suprarrenales en la sífilis congénita. "Biologische Abteilung der Artzlichen Verein in Hamburg", 24 Febrero 1914. "Münch. Med. Woch.", 1914, 845.
**Simmonds** — Proceso embólico en la hipófisis. "Munch. Mediz. Woch.", 11 Mayo 1915, 651.
**Simmonds M.** — Sobre caquexia de origen hipofisiario. "Deut. Med. Woch." (Berl.), 1916, XII, 190. In "Munch. Mediz. Woch.", 1916, XLII, 243.
**Simmonds H.** — Existencia de células gigantes en la hipófisis. "Virchow's Archiv", 1917, CCXXIII, 281; in "Physiol. Abstr.", 1918, III, N.º 2, 132.
**Simpson e Hill** — (Ver Hill e Simpson).
**Simpson y A. Hunter** — La posible relación vicariante entre pituitaria y glándula tiroide. "Quart. Journ. of Exper. Physiol.", 1910, III, N.º 2, 121-128 y 1911, IV, 257.
**Simpson S. y Hunter A.** — ¿Compensa el cuerpo pituitario la insuficiencia tiroidea? "Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.", 1910, 8, 5.
**Simpson S. y Hill R. L.** — Del efecto de las inyecciones repetidas de pituitrina sobre la secreción de la leche. "Proceed. of the Amer. Society of Biolog. Chemits. Ninth Annual Meeting", St. Louis, Mo. 28-30 Diciembre 1914. In "Journ. of Biol. Chemistry", 1915, XX, N.º 4.
**Simpson, Sutherland y Reuben L. Hill** — El modo de acción del extracto pituitario sobre la glándula mamaria. "Quart. Journal of Experim. Phisiol.", 1915, VIII, número 4, 377.
**Sirena** — Un caso de gigante. "Riforma Medica", 1904, 783.
**Sizurini y Caponaco** — Un caso de acromegalia. "Riforma Medica", 1903.
**Smiegelow** — Contribución al tratamiento operatorio de las afecciones de la hipófisis. "Zeitschrift fur Ohrenheilkunde und fur die Krankheiten der Luftwege", Noviembre 1910, fsc. 1, LXII.
**Smoler F.** — Operación de la hipófisis por la vía nasal. "Wien. Klin. Woch.", 1909, 1488.
**Smoler F.** — Sobre un caso de tumor hipofisiario quístico operado por vía nasal. "Prag. Med. Woch.", 1914, N.º 8. Cit. "Munch. Med. Woch.", 1914, N.º 22, 1242.
**Smith, Madill, Allan, Scheill, Gibson** — (Ver Madill, etc.).
**Smith P. E.** — Ablación experimental de la hipófisis en el embrión de rana. "Science" (Lancaster, Pa), 1916, XLIV, 280-282. In "Phys. Abstracts", 1916, Noviembre I, número 8, 363.
**Smith P. E.** — Efecto de la hipofisectomía sobre el crecimiento y desarrollo ulteriores de la rana. (Rana Boylei). "Anat. Rech." (Phila.), 1917, XI, 57. Cit. "Endocrinology", 1917, 1, 3, 347.
**Soca F.** — Sobre un caso de sueño prolongado durante 7 meses con tumor de la hipósis. "Nouv. Icon. de la Salpetriére", 1900, XIII, N.º 2, 101-115. In "Revue Neurologique", 1900, 668.
**Soemisch** — Un caso de tumor de la hipófisis "Klin. Monatblatter", 1865, 61.
**Soemmering** — Be basiencephale et originibus nervoum ecranio egredientum. "Goting ga", 1778 (In Collina). "In "Bremser traité des maladies vermineuses". In Lancereaux "Traité d'ant. path.", III, 740, (Ver Paulesco).
**Sokoloff y Stelker** — (Ver Stelker y Sokoloff).
**Sokoloff A.** — Un caso de goma de la Hipophisis cerebri. "Virchow's Archiv", 1896, CXLIII, 333.
**Sokolow** — El canal craniofaríngeo. "Arch. f. Anat. u Physiol.", 1904.
**Soli U.** — Contribución a la función del timo del pollo y de algunos mamíferos. "Memor. della R. Accad. di Sc. Lett., ed Arti", Modena, 1909, 1910.
**Solis Cohen** — Un caso de acromegalia. "Medical News", Phil., 1892.
**Solis Cohen** — Un caso de acromegalia. Tratamiento por la glándula tiroidea seca. "The Medical and Surgical Report", 26 Mayo 1894, 740. In "Revue Neurologique", 1894, 659.
**Solis Cohen** — Extractos pituitarios en la fiebre de heno, asma, etc., edema de Quincke, angioneurosis, eritema recurrente. "The Journ. of. Amer. Med. Assoc.", 28 Mayo 1910.
**Solis Cohen** — Tratamiento del bocio exoftálmico. "The Amer. Journ. of Medical Sciences", 1912, N.º 1, 13.
**Sollier y Chartier** — La opoterapia ovariana e hipofisiaria en ciertas perturbaciones mentales. "Congrés de Dijon", Agosto 1908. In "Revue Neurologique", 1908, 862.
**Sollmann T. y Pilcher J. D.** — (Ver Pilcher y Sollmann).
**Sollmann T. y Pilcher J. D.** — Efectos vasomotores centrales. "Journ. of Pharm. and Exp. Therap.", 1910, I, 571.
**Sollmann T. y Pilcher J. D.** — Reacciones endérmicas. I. "Journ. Pharm. Expt. Therap.", 1917, IX, 309-340. In "Phys. Abstracts", Junio 1917, II, N.º 3, 191.
**Sotti G. y Sarteschi U.** — Alrededor de un caso de gigantismo acromegálico e infantilismo sexual con agenesia del sistema hipofisiario accesorio y con canal hipofisiario cerebral íntegro. "Arch. per le Scienze Mediche", 1911, XXXV, fsc. 3.
**Sotti G. y Sarteschi U.** — Sobre un caso de agenesia del sistema hipofisiario accesorio con hipófisis cerebral íntegra y gigantismo acromegálico con infantilismo sexual. "Archives Ital. de Biologie", 1912, LVII, 23-30.
**Soulé E. y Verger H.** — (Ver Verger y Soulé).
**Soulié A. y Tourneux F.** — (Ver Tourneux y Soulié).
**Souques y Raymond** — (Ver Raymond y Souques).

**Souques y Gasnes** — Un caso de hipertrofia de los pies y de las manos con perturbaciones vasomotrices. "Nouv. Icon. de la Salpetriére", París, 1892.
**Souques** — Maccus, polichinela y la acromegalia. "Nouv. Icon. de la Salpetriére", 1869. N.º 6. In "Rev. Neurol.", 1897, 119.
**Souques A.** — Gigantismo. In "Charcot-Bouchard", 1905, X, 511-529.
**Souques A.** — Acromegalia. In "Traité de Médec. Bouchard-Brissaud", 2.ª edic., X, 490.
**Souques y Chauvet** — Tumor de la hipófisis e infantilismo. (Infantilismo de origen hipofisiario). "Revue Neurol.", 1911, 2, 707. Autopsia del caso (confirmado origen H). In "Soc. de Neurol.", 9 Julio 1914.
**Souques** — Infantilismo de origen hipofisiario. "Académie de Médecine", 16 Enero 1912.
**Souques** (Disc. Meige, Claude) — Del infantilismo. "Soc. de Neurologie", 7 Marzo 1912. An in "Presse Médicale", 23 Marzo 1912, N.º 24, 246.
**Souques** — Origen del infantilismo. "Soc. Medic. des Hopitaux", 19 Julio 1912. In "Presse Médicale", 24 Julio 1912, N.º 60, 626.
**Souques A. y Chauvet S.** — Infantilismo hipofisiario. "Nouvelle Icono. de la Salpetriére", 1913, 69-80.
**Souques A.** — Infantilismo hipofisiario. "Journ. de Med. et de Chirurgie pratiques", 1913, LXXXIV, 492-502. An in "Revue Neurologique", 1914, N.º 1, 250.
**Souques et Chauvet Stephen** — Autopsia de un caso de infantilismo hipofisiario. "Soc. de Paris", 9 Julio 1914. "Revue Neurolog.", 30 Julio 1914, N.º 14.
**Sourdel** — Contribución al estudio anatomo-clínico de los síndromes pluriglandulares. "Tesis de Paris", 1912.
**Sourdel M. y Claude H.** — (Ver Claude H. y Sourdel M.).
**Souza Leite** — De la acromegalia. Enfermedad de Marie. "Tesis Paris", 1890.
**Souza O. de y Castro A. de** — Distrophia génito-glandular. "Rio de Janeiro", 1917.
**Soyer** — Contribución a la citología de la hipófisis humana. "Assoc. des anatomistes - Congreso de Nancy", 1909.
**Soyer C.** — Estudios sobre la hipófisis. "Arch. d'anat. microscopique", 1912, XIV, 145.
**Spaeth** — Extracto hipofisiario en obstetricia. "Geb. Gesell. zu Hamburg", 9, I, 1912. In "Zentr. f. Gynak", 1912.
**Spaeth** — Tiene la pituitrina una acción consecutiva sobre el niño. "Zentralb. für Gynak", 1913, Nos. 5-6.
**Spaeth R. A.** — Respecto de un nuevo método para titular fisiológicamente los extractos pituitarios y otras drogas. "Journ. Pharm. and Exper. Therap.", 1918, XI, N.º 3, 209.
**Spears L. P.** — Tratamiento de la epilepsia por lóbulo anterior de hipófisis. "The Link Betwen Members of the A. S. I. S." (Los Angeles) 1916, I, 31.
**Spiess** — Tratamiento de los tumores de la hipófisis en particular por la vía endonasal. (Discusión). "Sociedad de Medic. de Francfort sobre el Main", 20 Marzo 1911; "Munch. Mediz. Woch.", 13 Junio 1911, N.º 24.
**Spiess** — Tumor de la región hipofisiaria operado por vía endonasal. "Munch. Med. Woch.", 21 Noviembre 1911, LVIII, N.º 47, 2503-2504, an in "Presse Medic.", 1912, N.º 30, 308.
**Spiess** — Tumor de la hipófisis. "Soc. de Med. de Francfort sobre el Main", 4 Setiembre 1911. "Münch. Med. Woch.", 1911, LVIII, N.º 51, 2765.
**Spigel** — Opera Omnia. "Amstelodami" MDCXLV, libr. X, cap. IV, 290.
**Spillman y Haushalter** — Un caso de acromegalia. "Revue de Médicine", 1891.
**Spire A. y Parisot J.** — (Ver Parisot J. y Spire A.).
**Spire y Parisot** — Empleo del extracto de hipófisis en obstetricía: algunos ensayos. "Soc. de Medic. de Nancy", 22 Noviembre 1911. An in "Presse Médical" 1912, N.º 19, 196. "Revue Médicale" de l'Est", 15 Diciembre 1911, XLIII, N.º 24, 755-760.
**Spiro** — Contribución al estudio de la histolgía de la hipófisis. "Soc. Médico -quirúrgica de Pavia", 14 Julio 1913; in "Policlinico", 14 Setiembre 1913, 1346; in "Presse Médicale", 1913, N.º 102, 1036.
**Spriggs E. I.** — Un caso de agromegalia. "Proceed of the royal Soc. of Medic. of London" Abril 1910, III, N.º 6; in "Revue Neurol.", 1910, 468.
**Sprinzels** (Disc.) — Nanismo verdadero en un caso de tumor calcáreo de la región de la hpófisis. "Soc. imperioreal de los Médicos de Viena", 7 Junio 1912; "Weiner Klin Woch.", 13 Junio 1912, N.º 24, 937.
**Stadelmann y Benda** — (Ver Benda y Stadelmann).
**Stadelmann** — Contribución al conocimiento de la acromegalia. "Zeitschr. f. Klin. Mediz.', 1903.
**Stadelmann E.** — Contribución al conocimiento de la acromegalia. "Zeits. f. Klin. Medizin", 1904, LV, 44.
**Staderini** — Extraordinario desarrollo del pedúnculo hipofisiario en un embrión de conejo. "Monitore Zoológico Ital.", 1900, N.º 4.
**Staderini R.** — El desarrollo de los lóbulos de la hipófisis en el Gongylus Ocellatus — "Arch. di Anatomia e di Embriologia", 1903, II, 1.
**Staderini R.** — Sobre la existencia de los lóbulos laterales de la hipófisis y sobre algunas particularidades anatómicas de la región hipofisiaria en el Congylus Ocellatus — Arch. di Anatomia e di Embriologia", 1905, fsc. 2; an in "Arch. Ital. de Biol.", 1906.
**Staderini R.** — La hipófisis cerebri de los anfibios. "Arch. di Anatomía e di Embriología", 1909, 145.
**Staderini R.** — Sobre un prolongamiento de la hipófisis que penetra en una cavidad premamilar del gato adulto. "Arch. Ital. de Biologie", 1909, 145.
**Staderini** — La fisiología de la hipófisis estudiada por el método experimental. "Arch. di Fisiologia", Enero 1910, VIII, f. 2, 128-130.
**Staderini** — De un lóbulo hipofisiario todavía no descrito. "Arch. di Anat. e di Embriol.", 1910, VIII.
**Staderini R.** — Respuesta al prof. Narro. "Arch. Ital. di Anat. e di Embr.", 1911, 504.
**Stajitch** — Tres casos de acromegalia: su factor etiológico. "1er. Congreso jugoeslavo de Medicina Operatoria", (Belgrado), 5-6 set. 1911. In "Srpsk. Archiv. za tzelokoupno lekarst.", Oct. 1911, XVII, N.º 214, 551-641.
**Stanley** — Pituitrina en la paresia intestinal consecutiva a operaciones abdominales. "Surgery, Gynacology and Obstetrics" (Chicago), Junio 1914, XVIII, N.º 6.
**Stannius** — "Tratado de anatomía comparada de los vertebrados", Berlín 1846.
**Starck H.** — Ulterior contribución a la patología de los tumores hipofisiarios. "Zeitschr f. Neur. u. Psych.", 1910, 703.
**Starkey F. R.** — El uso combinado de los extractos tiroparatiroideo, pituitario, ovárico y testicular. "New York Medical Journal", 15 Junio 1912, 1257.
**Starkenstein** — Farmacología de la Pituitrina. "Prager. Med. Woch.", 1912, Nos. 1 y 2. In "Zentr. f. Gynak.", 1912.
**Staté** — (Ver Marie, State, Marinesco y Ferrand).
— (Ver Sainton y State).
**Staté** — Formas dolorosas de la acromegalia. "Tesis de Paris"' 1900.
**Staurenghi** — Agujero del dorso de la silla de la fosa hipofisiaria. "Soc. Ital. di Sc. Nat.", Milano, 1903.
**Steiger** — Diabetes azucarada y acromegalia. "Zeitschr. f. Klin. Med." Berlín, LXXIV, 324; in "Endocrinol.", 1918, II, N.º 1, 64.
**Stein y Dover** — El uso de dósis pequeñas de Pituitrina para provocar y acortar el parto a término. "Notas Terapéuticas", 1918, XI, N.º 2, 16.
**Steinhaus J. y Bregmann L.** — (Ver Bregmann y Steinhaus).
**Stelker y Sokoloff** — Presentación de una pieza de tumor de la hipófisis. "Soc. de los

Médicos del Hospital de Obouchoff" (St. Petersburgo), 11 Febrero 1911. "Roussky Vratch", 8 y 10, Octubre 1911, X, Nos. 41-43.
**Stendell W.** — La hipófisis cerebral en la anatomía comparada. "Wissenschaftliche Verginigung am Stadt Krankenhaus zu Frankfurt a. M.", 10 Junio 1913. "Arch. f. mikr. Anat.". In "Munch. Med. Woch.", 1913, 1797.
**Stenger** — Tumor de la región hipofisiaria felizmente operado por vía endonasal. "Munch. Med. Woch.", 2 Enero 1912, 29, 1.
**Stenstrom Th.** — La pituitrina y la hiperglicemia adrenalínica. "Biochemisches Zeitschrift", 14 Enero 1914, VIII, 472-482.
**Stepanoff** — Un caso de acromegalia. (Ruso). "Sibirskaia vratchebnaia Gazeta," 22 Abril 1912, V, N.º 17.
**Stephenson** — Síndrome de Frohlich con ceguera y éstasis papilar. "Report of the clinical conferences of the neurological Institut of New York", 1915.
**Stephenson S.** — Dispituitarismo en una chica de quince años. "Brit. Journ. Child Dis." (Lond.), 1916, XIII, 149.
**Stern H.** — Adiposis dolorosa con manifestaciones mixedematosas. "Journ. of the Amer. Med. Assoc.", 1900, 359.
**Stern R.** — Reforzamiento y excitación de las contracciones del parto por la Pituitrina, "Zentralb. f. Gynak.", 1911, N.º 14.
**Stern R.** — Refuerzo de las contracciones uterinas por la Pituitrina. "Berlin Klin. Woch.", 1911, N.º 32. Año 48, 1459. In "Zentralbl. f. Gynak.", 1911, año 35, 1113.
**Sternberg M.** — Un canal aún no descrito en el esfenoides del hombre y algunos mamíferos. "Arch. f. Anat. u Physiol.", 1890.
**Stenberg M.** — Contribución al conocimiento de la acromegalia. "Zeitschr. f. Klin. Med.", 1895, XXVII, 86-150. In "Revue Neurol.", 1895, 246.
**Stenberg M.** — La acromegalia. In "Nothnagel's Handbuch f. spec. Pathologie u. Therapie", 1904, Wien. 1897.
**Sternbo** — Acromegalia y acromieria. "Peters. med. Woch.", 1891.
**Sterzi G.** — Alrededor de la extructura de la hipófisis en los vertebrados, 1914, Padova, P. Prosperini, edit.
**Sterzi** — Morfología y desarrollo de la región infundibular y de la hipófisis en los Petromizontes. "Arch,. di Anat. e di Embriol.", 1904, III, fsc. 1-2.
**Steten, Witt de y Rosenbloom** — (Ver Witt de, etc.).
**Steüernagel** — Sobre Pituitrina. "Munch. Med. Woch.", 1911, LVIII, 2773.
**Stevens** — Caso de acromegalia aguda. "British Med. Journ.", Abril 1903.
**Stewagen T. E.** — Terapéutica Pituitaria en impotencia masculina. "New York Med. Journ.", 1916, CIII, 879.
**Stewart G. N. y Christie C. D.** — (Ver Christie y Stewart).
**Stewart, Bergeim y Hauk** — (Ver Bergeim, etc.).
**Stewart** — Tumor envolviendo a la hipófisis. "Boston med. and Surg. Journ.", CXL.
**Stewart P.** — Cuatro casos de tumor de la región de la hipófisis cerebral. "Rev. Neurol. and Psichiatr.", 1909, VII, 225-241.
**Stiassny** — Una nueva indicación del uso de la Pituitrina. "Gyn. Rundschau", 1911, número 13.
**Stieda L.** — Estudio sobre el sistema nervioso central de los peces óseos. "Zeitschr. fur wiss. Zoolog.", 1875, XXV.
**Stieda** — Conducta de la hipófisis del conejo después de la extirpación de la tiroides. "Ziegler's Beitrage", 1890, VII, 537.
**Stieda L.** — Sobre la extructura del sistema nervioso central de la tortuga. "Zeitschr. fur wiss. Zoolg.", XVIII. Cit. "Morph. Jarb. Leipzig", 1896, 32.
**Stirling** — Tumor de las meningeas en la región del cuerpo pituitario con compresión del quiasma. "Ann. of Ophtalm. and Otol.", Enero 1897.
**Stoland O. y King C. E.** — (Ver King y Stoland).
**Stolper** (Wien) — Preparados hipofisiarios y parto tardío. "Zentralb. fur Gynák.", 1913, núneors 5-6.
**Stolz Max** — Aplicabilidad de los extractos hipofisiarios en el parto regular y anticipado. "Gyn. Rundschau", 1912, fsc. 24, 891.
**Strada F.** — Contribución al estudio de los tumores de la hipófisis y de la región hipofisiaria. "Virchow's Archiv", 5 Enero 1911, CCIII, fsc. 1, 1-66. In "Arch. path. Anat. Physiol., 1911, CCIII, 1-65.
**Strada F.** — Sobre atireosis. "Trabajos del Labor. de Anat. Patol. de Córdoba", 1917-18. Publ. en "Rev. de la Univers. Nac. de Córdoba", año IV, N.º 6.
**Stradelmann, Benda y Fraenkel** — (Ver Benda, Stradelmann y Fraenkel).
**Strassmann, Holfbauer, Heimann, Zinsser, Schafer, Mackenrodt, Sadewasser, Grafenberg** — (Ver Hofbauer, etc.).
**Straussier** — Contribución a la sintomalogía y anatomía de los tumores hipofisiarios. "Arb. d. psych. Klinik. Prag.", 1907.
**Stricht van der y Claus** — (Ver Claus y van der Stricht).
**Strouse J. y Abt. J. A.** — (Ver Abt. y Strouse).
**Strumpell** — Contribución a la patología y la anatomía patológica de la acromegalia. "Deut. Zeitschr. f. Nervenheil.", 1897, II, 51.
**Strumpell v.** — Acromegalia y diabetes. "Deut. Zeitschr. f. Nervenh.", 1897, II, 51.
**Strumpell A.** — Caso de acromegalia. "Munch. Med. Woch.", 1889, N.º 33.
**Strumpell v.** — Un caso de hemiacromegalia. "Berl. Klin. Woch.", 1911, N.º 29.
**Strumpell v.** — Demostración de acromegalia. "Mediz. Gesell. zu Leipzig", 20 Enero 1914. In "Munch. Med. Woch.", 1914, 504.
**Strzeminski** — Las perturbaciones oculares en la acromegalia. "Arch. d'Ophtalmologie", 1898. In "Revue Neurol.", 1898, 650.
**Studeny A.** — Sobre la aplicación de la Pituitrina en la Maternidad de Brunn. "Wien. Klin. Woch.", 1911, N.º 51, An in "Munch. Med. Woch.", 9 Enero 1912, N.º 2, 103.
**Studnicka** — Algunas observaciones sobre la histología de la Hipophysis cerebri. "Sitzungsber. d. K. Gesell. f. Wiss.", Praga, 5 Julio 1901.
**Studzinski** — Acción fisiológica de los extractos hipofisiarios. "Roussky Vratch", 23-30 Abril 1911, X, Nos. 17 y 18. "Przegl. lekarski", 1911, N.º 29, 36.
**Stumpf** — Histología de la neurohipófisis. "Virchow's Archiv", 13 Octubre 1911, CCVI, fsc. I, 70 cit. en "Zentralbl. f. Physiol.", 1911, XXV, 1196, in "Revue Nerol.", 1912, I, 338.
**Stumpf** — Investigaciones sobre el estado de la hipófisis en la hidrocefalia crónica y sobre el origen de las granulaciones pigmentarias de la parte nerviosa. "Arch. fur pathol. Anat. u Physiol.", 1912, CCIX, 339-352.
**Stumme** — Acromegalia e hipófisis. "Arch. fur Klin. Chirurgie", 1908, LXXXVII, fsc. 2, 437 a 466.
**Stumme** — Relaciones entre el ovario y la hipófisis. "Deutsch. Mediz. Zeitung". An in "Samm. Vortr.", 1909.
**Stumme E. y Hochenegg** — Acromegalia e hipófisis. "Wien. Mediz. Woch.", 1908, 2490.
**Stumpf** — Histología de la neurohipófisis. "Virchow's Archiv.", 13 Octubre 1911, CCVI, fsc. 1. In "R. N.", 1912, I, 338.
**Suchannek** — Un caso de persistencia del conducto hipofisiario. "Anat. Anzeiger", 1887, número 6, 520.
**Sugimoto** — Investigaciones farmacológicas sobre el útero de cobaya aislado. "Arch. fur Exper. Pathol. u. Pharmak.", 1913, LXXIV, fsc. 1-2, 27.
**Surface F. M. y Pearl R.** — (Ver Pearl y Surface).
**Surmont** — Acromegalia y diabetes precoz. "Nouv. Icon. de la Salpetriére", 1890, 146.

**Sussana V. y Bonis V. de** — (Ver Bonis V. de y Sussana V.).
**Sussana V.** — Sobre la acción de los extractos de hipófisis, tiroides y suprarrenales sobre los vasos aislados. "Il Tommasi", 1910, N.º 7. In "Wien. Klin. Woch.", 1910,1153.
**Sutherland S.** — (Ver Hill y Sutherland).
— — (Ver Simpson, Sutherland e Hill).
**Schweeger, Bertelli y Falta** — (Ver Bertelli).
**Sweet J. E. y Pemberton R.** — (Ver Pemberton y Sweet).
**Sweet J. E. y Allen A. R.** — Las consecuencias de la hipofisectomía en el perro. "Annals of Surgery", 1913, N.º 4.
**Sweet Edwin** — Efectos de la extirpación de la hipófisis en el perro. "Annals of Surgery", Abril 1913, LVII, N.º 4.
**Symmers Clair y Barklay** — (Ver Barklay y Symmers Clair).
**Symmers Clair** — Un caso de acromegalia. "Brit. Med. Journ.", 1892.
**Symes L. y Mummery L.** — (Ver Mummery y Symes).
— — (Ver Mummery, Lockart y Legge Symes W.).
**Szimonoviez L.** — La función de las cápsulas suprarrenales. "Arch. f. d. ges. Physiol. des Mens. u. d. Thiere". 1896, LXIV, 161.

**Taillandier y Roux J. Ch.** — (Ver Roux y Taillandier).
**Tamburini** — Patogenia de la acromegalia. "Resoconti del Congresso Med. Int.", 1894.
**Tamburini** — Contribución al estudio de la acromegalia. "Riv. Sperim. di Freniatria", 1894, XX, 559-574.
**Tamburini** — Contribución a la patogenia de la acromegalia. "Centralb. f. nervenheilkunde", 1894, 625.
**Tamburini** — De la acromegalia. "Congr. intern. de neurol. et psychiatrie de Bruxelles", 1897. In "Revue Neurol.", 1897, 621.
**Tamburini** — Sobre la acromegalia. "Rendiconti del IX Congresso di Freniatria", 1898.
**Tamburini A.** — Los estudios recientes sobre la acromegalia. "Riv. Sperimentale di Freniatria", 1911, XXXVII, 884-858.
**Tandler, Froblich, Frankl Hochwart, Pal, Falta** — (Ver Frhlich, etc.).
**Tandler J. y Grosz S.** — Influjo de la castración sobre el organismo. "Wien. Klin. Woch.", 1907.
**Tanon y Grenet** — (Ver Grenet y Tanon).
**Tanszk y Vas** — Contribución al estudio del recambio en la acromegalia. "Pester. Med. Chirurg. Presse", 1899, N.º 9. An in "Paulesco", 67.
**Tanzi** — Dos casos de acromegalia. "Rivista Clinica", 1891.
**Tarrius Albert** — Sobre ocitócicos. In "Zentr. fur Gynak.", 1914, N.º 13, 486.
**Taruffi** — De la macrosomia. "Annali Univers. di Med.", 1879.
**Taruffi** — Caso de macrosomia. "Memoria dell'Accademia delle Scienze", Bologna, 1879, X, 63.
**Tasca P. y Messedaglia L.** — (Ver Messedaglia y Tasca).
**Taylor y Waterman** — Tumor de la región de la hipófisis. "British Medic. Journal", 6 Noviembre 1902.
**Taylor A. L.** — Un caso de tumor del cuerpo pituitario. "The Lancet", 1913, XXII, 1464.
**Tedeschi y Austoni** — (Ver Austoni y Tedeschi).
**Tedeschi** — Sobre una acción terapéutica poco conocida del extracto de hipófisis. "Accademia Reale di Medic. di Genova", 24 Febrero 1913. "Policlinico", 1914, XX, 484. In "Arch. M. C.", 1914, 465.
**Tello F.** — Algunas observaciones sobre la histología de la hipófisis humana. "Revista Clínica de Madrid", 1.º Setiembre 1912, VIII, Nos. 16 y 17, 121 y 161. "Trabaj. del Labor. de investig. Biol.", Madrid, 1912, X, 145.
**Terrien** — Tumor de la hipófisis - Valor semiológico de la hemianopsia bitemporal. "La Clinique" (París), Diciembre 1912, VII, N.º 52.
**Thallmayer** — Contribución al estudio de los tumores de la hipófisis. "Tesis de Erlangen", 1901.
**Thaon y Garnier** — (Ver Garnier y Thaon).
**Thaon P.** — Nota sobre la secreción de la hipófisis y sus vasos evacuadores. "C. R. Soc. de Biol.", 27 Abril 1907.
**Thaon P.** — La hipófisis al estado normal y en las enfermedades. "Tesis de Paris", 1907, 2.ª edición; O. Doin, edit.
**Thaon P.** — Nota sobre la reacción de la hipófisis y sus variaciones. "C. R. Soc. de Biolog.", 27 Marzo 1908.
**Thaon P.** — Acción de los extractos de hipófisis sobre el riñón. Observaciones respecto de la opoterapia hipofisiaria. "Presse Médicale", 1910, N.º 86, 805. "Bull. trim. Labor. Chaix", 22 Octubre 1910, año XI, N.º 48.
**Thayer** — Hipertrofía pulmonar osteoartropatía y acromegalia. "New York Med. Journal", 1896. In "Revue Neurol.", 1899, 373.
**Thibierge** — Acromegalia, infantilismo. "Gazette des Hopitaux", 1909, 221.
**Thibierge G.** — Gigantismo infantil con esbozo de acromegalia. "Revue Neurologique", 1909, 222.
**Thibierge J. y Gastinel P.** — Un caso de gigantismo infantílico. "Nouvelle Icon. de la Salpetriére", 1909, XXII, N.º 4, 442-448.
**Thiroloix y Lanceraux** — (Ver Lanceraux y Thiroloix).
**Thoinot y Delamare** — Cáncer del seno con metástasis hipofisiaria y parahipofisiaria. "Arch. de Med. experimentelles", 1904, 128.
**Thom W.** — Investigaciones sobre la hipófisis humana normal y patológica. "Arch. f. mikrosk. Anat. u entwik", 1901, LVII, 623.
**Thomas** — Nota sobre un caso de acromegalia. "Revue Médicale de la Suisse Romande", 1896, XIII. In "Revue Neurol.", 1893, 291.
**Thomescu y Nestor** — Un caso de acromegalia en un niño. "Spitalul" (rumana), 15 Junio 1911, N.º 12.
**Thomovici G.** — La hipofisectomía total o parcial y las lesiones de la base del cerebro en la región de la hipófisis no engendran glocosuria. "Annal. de Biolog.", 1911, I, fascículos 3-4.
**Thomson** — Acromegalia con descripción del esqueleto. "Journ. of Anatomy and Physiol.", 1890, XXIV, 475.
**Thomson Campbell** — Enfermedades del cuerpo pituitario y acromegalia. "The Canada Lancet" (Toronto), Junio 1912, XLV, N.º 10.
**Thomson Campbell** — Tumor de la hipófisis. "Proceed. of the Royal Soc. of. Med. of London", 21 Noviembre 1912, VI, N.º 2, 49.
**Thompson P. y Cunningham** — (Ver Cunningham y Thompson).
**Thompson W. J.** — Acromegalia. "Acad. Real de Medicina de Irlanda", 11 Marzo 1898. "The British Med. Journal", 9 Abril 1898.
**Thompson y Johnston** — Sobre los efectos del tratamiento pituitario. "Journ. of Phys.", 1905-06, XXXIII, 3, 189-197.
**Thompson F. D.** — Las glándulas tiroides y paratiroides al través de los vertebrados con observaciones sobre algunas otras intimamente relacionadas. "Physiol. transactions of the royal Society of London", Febrero 1910, CCI, serie B, 91-132.
**Thompson Theodore** — Caso de enfermedad hipofisiaria. "Proceed. of the Royal Society of Med. of London", 1913, VI, N.º 7, Setiembre. "Neurol. and Opht.", 5 marzo, 17.

**Thorburn W.** — Un caso de decompresión de la región de la silla turca. "The British Journ. of Surgery", Octubre 1913, I, 183-194. In "Journ. de Chir.", 1914, N.º 2, 207.
**Thorne Thorne L.** — Acromegalia. "The Harveian Society of London", 14 Marzo 1896. In "British Med. Journ.", 1896, 660.
**Thost** (Hamburgo) — Radiografía del seno esfenoidal. "VIII Congreso de la Soc. Alemana de Radiología", Berlín, 13-14 Abril 1912.
**Thumin L.** — Relaciones entre hipófisis y ovarios. "Berlin Klin. Woch.", 1909, número 14, 631.
**Thunberg T.** — Nuevas investigaciones sobre la hipófisis cerebral "Allmane Svenska Lakeret", 1910, 437. (Según Biedl).
**Tiedemann** — Sobre la parte que el nervio el gran simpático desempeña en los órganos de los sentidos. "Journ. Compl. du dict. des Sc. Med.", 1825, XXIII, 113.
**Tiger S. Y.** — Contribución al conocimiento de la acción de la Pituitrina. "Z. f. Gynak.", 1913, N.º 14, 509.
**Tigerstedt y A. Airila** — Influencia de la Pituitrina sobre la cantidad de sangre que corre por la aorta. "Skand. Arch. f. Physiol.", 1913, XXX, 302-308.
**Tikomiroff** — Estudio anatomopatológico de un caso de acromegalia. "Presse Médicale", 26 Agosto 1896, N.º 70. In "R. Neurol.", 1896, 610.
**Tilnery y Warren L. F.** — (Ver Warren y Tilnery).
**Tilney F.** — Un caso de miastenia grave seudoparalítica con adenoma del cuerpo pituitario. "Neurographs", New York, 20 Marzo 1907, I, N.º 1, 20-46. In "Rev. Neurol.", 1907, 951.
**Tilney F.** — Análisis de la porción justa neural de la hipófisis con datos histológicos sobre una parte del órgano, aún no descrita. "Internat. Monat. f. Anat. u. Phys.", 1909, XXX.
**Tilney F.** — Contribución al estudio de la Hipophysis cerebri con especial referencia a su histología comparada. "Memoirs of the Wistar Institute of anatomy and Biology", Philadelphia, P.ª, 1911.
**Timme W.** — Tumor pituitario extendido a los pedúnculos cerebrales, etc. "Journ. Nerv. y Mental. Dis.", N. Y., 1916, XLIII, 505.
**Tixier y Hutinely** — (Ver Hutinely y Tixier).
**Tixier L. y Roederer** — Sobre una distrofia osteomuscular con nanismo recientemente descrita por M. Hutinel. "Presse Médicale", 1913, N.º 10, 95.
**Tizzoni y Centanni** — Sobre los resultados alejados de la tiroidectomia en el perro. "Arch. per le Scienze Mediche", 1890, XI, 14, 3.
**Tobías E.** — Sobre la miastenia y sus relaciones con las glándulas de secreción interna. "Neurol. Centralb.", 1912, N.º 9, 551-563.
**Todaro** — Sobre la epífisis y la hipófisis de las ascidias. "Archiv. de Biologie", 1881.
**Toepfer** — Extractos hipofisiarios en obstetricía. "Disc. Hamburg Gesell.", 9 Enero 1912, N.º 12.
**Tolken R.** — Patología de la hipófisis. In "Munch. Mediz. Woch.", 1912, 1969.
**Tolken** — Contribución a la patología de la hipófisis. "Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Mediz. und Chirurgie" (Jena), 1912, XXIV, fsc. 4-5, 633.
**Torreao Roxo** — En la medicación ocitócica el extracto de hipófisis equivale al cornezuelo de centeno. "Arch. Brasileiros de Medicina", 1913, III, N.º 8, 746.
**Torri** — Contribución al estudio de las alteraciones de la hipófisis consecutivas a la ablación del aparato tiroparatiroideo. "Il nuovo Ercolani", 1904, IX.
**Torri** — Hipófisis en las infecciones. "Pisa", 1903.
**Touchard Paul** — Presentación de un caso de acromegalia con glucosuria. In "Presse Médicale", 1.º Junio 1916, N.º 31, 245.
**Touchard P. y Alquier L.** — (Ver Alquier L. y Touchard P.).
**Touche M.** — Tumor del tallo pituitario. "Bull. de la Soc. Anat. de Paris", 1902, 217.
**Toupet** — Cirujía de la hipófisis. "Tesis de Paris", Julio 1911. "Revue de Chirurgie", 10 Junio 1912, XXXII, N.º 6.
**Toupet** — Diagnóstico y tratamiento de los tumores de la hipófisis. "Gaz. des Hopitaux", 6 Febrero 1912, LXXXV, N.º 15.
**Tourneux F. y Soulié A.** — Sobre los primeros desarrollos de la Pituitaria en el hombre. "C. R. Soc. de Biolog.", 1.º Octubre 1898, 896.
**Tourneux F. y Tourneux J. P.** — Presentación de una serie de dibujos concernientes al desarrollo de la base del cráneo en algunos mamíferos y en particular en el hombre, con nota explicativa. "Assoc. des anatomistes", Marzo 1907.
**Tourneux J. P.** — Sobre el grado de frecuencia de la foseta faríngea en el hombre. "C. R. Soc. de Biol.", 1911, 148.
**Tourneux J. P.** — Pedículo hipofisiario e hipófisis faríngea en el hombre y el perro (canal craneofaringeo y craneobasilar). "Journ. de l'Anat. et de la Physiol.", 1912, XLVIII, N.º 3, 233.
**Tracy E. A.** — Hormología, aplicaciones prácticas. "Med. and Surg., St. Louis, 1918, II, 35, in "Endocrinol.", 1918, II, N.º 1, 62.
**Traczewski y Burgi** — (Ver Burgi y Traczewski).
**Trachtenberg** — Un caso de acromegalia. "Zeitschr. f. Klin. Med.", LXII, 212.
**Tracy E. A.** — Hormología, aplicaciones prácticas. "Med. and Surg.", (St. Louis), 1918, II, 35 in "Endocrinol.", 1918, II, N.º 1, 62.
**Traina** — Investigaciones experimentales sobre el sistema nervioso de los animales tireoprivos. "Policlinico", 1898, anno V.
**Tramonti E.** — Contribución clínica al estudio de la acromegalia. "Il Policlinico", 1906, 399-417.
**Trapl G.** — Extracto pituitario en tratamiento de la placenta previa. "Monatschr. fur Geburtshiffe" in "Gyn.", XXXVI, 1, 4. In "Zentr. f. Gynak.", 1912, N.º 50, 1713.
**Trapl J.** — ¿Pueden los prácticos emplear los extractos hipofisiarios para conducir el parto? "Z. f. Gyn.", 1913, I, 45.
**Trassl** (Brunn) — Extracto hipofisiario en el tratamiento de la placenta previa. "Monatschr. fur Geburtsh. und Gynakologie", XXXVI, fsc. 4.
**Trautmann** — El aspecto macroscópico de la hipófisis de algunos mamíferos. "Archiv f. wiss. u. prakt. Tierheilk", 1909, 35.
**Trautmann H.** — Anatomía e histología de la hipófisis de algunos mamíferos. "Arch. f. mikr. Anat.", 1909, LXXIV.
**Trênel y Capgras** — Tumor de la región hipofisiaria. "Soc. Clinique de Med. Mentale", 16 Junio 1913. In "Presse Médicale", 5 Julio 1913, N.º 55, 559.
**Trerotoli A.** — Hipófisis y cápsulas suprarrenales. "Riv. Critica di Clinica Medica", XII, número 41, 665.
**Trerotoli A.** — El valor del extracto acuoso del lóbulo posterior de la hipófisis de buey como cardiocinético. "Istituto Umbro di Scienze e Lettere - Sezione di Scienze", 23 Mayo 1907. "Il Policlinico", 1908, fsc. 24, 753.
**Trerotoli A.** — Acción del extracto acuoso del lóbulo posterior de la hipófisis en los cardíaocs y los nefríticos. "Rivista Critica di Clinica Medica", 10 Agosto 1907, número 32, 512-516; 17 de Agosto 1907, N.º 33, 528-532.
**Trerotoli** — Acción de algunos extractos de glándulas de secreción interna sobre la curva de la fatiga. "Riforma Medica", 25 Setiembre 1911, N.º 39, 1070-1077. In "Presse Médicale", 27 Enero 1912, N.º 8, 87.
**Tresilian Fr.** — Un caso de mixedema. "British Med. Journ.", Marzo 1888, 642.
**Trevan J. W. y Bainbridge F. A.** — (Ver Bainbridge y Trevan).

**Trogele Fr.** — Sobre la fisiología normal y patológica de la Hypophisis cerebri. "Tesis Rostock", 1913.
**Troisier** — "Bull. Soc. Anat.", 1874, 25.
**Trotti y Bertolotti** — (Ver Bertolotti y Trotti).
**Trsteniski** — De la operación de los tumores de la hipófisis. "Lijecnicki Vijesnik", Mayo 1912, XXXIV, N.º 5 (ruso).
**Tschisch** — Un caso de acromegalia. "Deuts. Petersb. med. Woch.", 1891.
**Tucker B. R.** — Hipopituitarismo, su relación con la epilepsia. "Va. Med. Semi-Mo" (Richmond), 1916, XXI, I.
**Tuffier** — Hipertrofia del maxilar inferior. Acromegalia. "Soc. de Chirurgie", 25 Mayo 1904. In "R. Neurol.", 1904, 686.
**Tumpowsky, Ginsburg y Hamburger** — (Ver Ginsburg, etc.).
**Turenne A.** — (Montevideo) — El extracto hipofisiario en la práctica obstétrica. "Anales de Ginecología y Obstetricia", 7 Diciembre 1913.
**Turenne A.** — La distocia anular en el parto y el alumbramiento. "Primer Congreso Médico Nacional", Montevideo, 1916.
**Turenne A.** — Los peligros del extracto hipofisiario (Pituitrina, Hipofisina, etc.). "Comunic. a la reunión Gineco-Tecológica de la Casa de la Maternidad", 27 Abril 1918. "Bol. del Consejo Nac. de Higiene", 1918, XII, N.º 141, 406.
**Turner J.** — Caso de abceso del cuerpo pituitario problablemente de naturaleza gomosa. "Rewiew of Neurology and Psichiatry", 1910, VIII, N.º 6, 344. In "Rev. Neurol.", 1911, 2, 353.
**Turney H. G.** — Síndrome hipofisiario y suprarrenal. "Proceed of the Royal Soc. of Med. of London", 1913, VI, N.º 7, Setiembre. "Neurol. and Opht.", 5 Marzo 1913, 17.
**Turney H. G.** — Discusión sobre las enfermedades del cuerpo pituitario. "Proceed. of the Royal Soc. of Med. of London", 1913, VI, N.º 7. "Sect. Neurol. and Opht.", 12 Marzo, 69-94.
**Tyson** — Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. "Detroit Medical Journ.", Agosto 1910.

**Ugdulena** — Dos olastomas malignos en el mismo sujeto. Adenoma hipofisiario y cáncer del recto. "Zeitschrift für Krebsforsehung", 1909, VIII, f. 2.
**Uhthoff** — Contribución a las perturbaciones visuales en el nanismo y gigantismo y la acromegalia. "Berl. Klin. Woch.", 1897.
**Uhthoff** — Contribución al conocimiento de los tumores de la hipófisis. "Inaug. dissert. Erlangen", 1901.
**Uhthoff** — Contribución al conocimiento de las anomalías de crecimiento en las hemianopsias temporales y en las afecciones de la hipófisis. "Bericht über die 34 Vers. ophtalm. Gesell.", Heidelberg, 1907, 140. "Arch. Augench.", 1907, LVIII, 244.
**Uhthroff** — Los síntomas oculares en las enfermedades del cuerpo pituitario y la acromegalia. "XVI Congreso Médico Internacional de Budapest", 4 Septiembre 1909. In "Lancet", 1909.
**Uhthoff** — Tumores de la hipófisis. In "Berliner Klin. Woch.", 6 Julio 1914, CI, N.º 27.
**Unverricht** — Acromegalia y trauma. "Münch. Med. Woch.", 1895, N.º 14; in "Revue Neurol.", 1895, 352.
**Urechia C. J.** — Acción del extracto hipofisiario en inyecciones intraperitonales. "C. R. Soc. de Biol.", 16 Julio 1908, LXV, 278.
**Urechia J. y Popeia A.** — El método de Obderhalden en los animales en tetanía experimental. "C. R. Soc. de Biol.", 20 Noviembre 1913, 591.
**Urechie C. y Parhon C.** — (Ver Parhon y Urechie).
**Uremura** — La glándula pineal. "Frankfurt Zeitschr. f. Pathol.", Wiesbaden", 1917, XX, N.º 3, in "Endocrinol.", 1918, II, N.o 1, 67.
**Uthy** — Un goma de la hipófisis habiendo producido síntomas de acromegalia. "Budapesti orvosi Ujsag", 29 Agosto 1912, N.º 35.

**Valat** — Una acromegalia. "Gazette des Hopitaux", 1893, N.º 128.
**Valdés Anciano J. A.** — Trofedema crónico seudoelefantiásico en un negro acromegálico. "Rev. Médica Cubana", Julio 1906, N.º 1, 15.
**Valenta S.** — Sobre tumores de la hipófisis en los animales domésticos. "Tesis Berna", 1911 y "Arch. wiss. prakt. Tierh.", 1911, XXXVII, 419-441.
**Valenti** — Sobre el desarrollo de la hipófisis. "Atti dell'Accad. Med. di Perugia", 1894. "Monit. Zoológico", 1895, VI, 2.
**Valenti G.** — Sobre el orígen y el significado de la hipófisis. "Atti dell'Accad. Med. Chir. di Perugia", 1895, VIII; in "Revue Neurolog.", 1896, 578.
**Valenti G.** — Sobre las primitivas relaciones de la extremidad cefálica de la cuerda dorsal y del intestino. "Atti Sec. Toscana Sc. nat.", 1897, XVI.
**Valenti G.** — Sobre el pliegue faríngeo. "Monitor Zoológico", 1898.
**Valentin F.** — La técnica de la operación de la hipófisis. In "Zentr. f. Ohrenheilk". 1913, II, 2.
**Valobra** — Infantilismo hipofisiario. "Academia Real de Medicina de Turín", 11 Julio 1913. In "Presse Méd.", 1913, N.º 102, 1035.
**Valobra, Ponzio y Grignolo** — Distrofia adiposogenital de Frohlich. "La Clínica Chirúrgica", 31 Marzo 1914, XXII, N.º 3.
**Valobra J. N.** — Sobre la distrofia hipofisiaria. "Riv. di Freniatria", LX, fsc. 4. In "Pathológica", Enero 1915, VII, N.º 148, 284. "Rev. Sperimentale di Freniatria e Medicina legale delle alienazioni mentali", 1914, XL, 736-785.
**Van Bemmelen** — "Zool. Anzeiger", 1877 y 1886.
**Vanderburgh C. M.** — La hipófisis del cobayo. "The Anatomical Record", 29 Febrero 1917, XII, N.º 1, 95.
**Varaglia y Silva** — Nota anatómica y antropológica sobre 60 craneos y 42 encéfalos de mujeres criminales italianas. "Arch. Psch. e Sc. penali", 1885, VI, 480.
**Vasconcellos** — Sobre tres casos de acromegalia. "A Medicina Contemporánea" (Portugal), 12 Julio 1914, XXXII, N.º 20.
**Vassale G.** — Hipófisis en el mixedema y la acromegalia. "Riv. sper. di Freniatria", 1902, XXXVIII, fsc. 23, 25-39. "Tipogr. Calderini" (Reggio), 1902.
**Vassale y Sacchi** — Sobre la destrucción de la glándula pituitaria. "Riv. Sper. di Freniatria", 1892, XVIII, V. fs. 3, 525. — N — (Cit. Sterzi).
**Vassale G. y Sacchi E.** — Sobre la destrucción de la glándula pituitaria. "Arch. Ital. de Biologie", 1893, XVIII, 385.
**Vassale y Sacchi** — Ulteriores experiencias sobre la glándula pituitaria. "Riv. Sperim. di Freniatria", 1894, XX .
**Vaucher, Lereboullet y Faure-Beaulieu** — (Ver Lereboullet, etc.)
**Vayssières y Pouliot** — (Ver Pouliot y Vayssières).
**Vayssières** — Estudio sobre el extracto hipofisiario como agente ocitócico. "Tesis de París", 1912.
**Veccia P.** — Patología de la hipófisis. Nápoles 1913; ed. Detken y Rocholl.
**Vecchi B. y Bolognesi G.** — La hipófisis en el proceso tuberculoso. "Bollettino delle Scienze Mediche di Bologna" 1905, VIII. "Revue Neurol.", 1906, 155.
**Velden R. (Von den)** — La acción renal de los extractos hipofisiarios en el hombre. "Berl. Klin. Woch.", 1913, V, 2083.

**Velden R. von den** — Contribución a la acción de los extractos hipofisiarios. "85 Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte", Wien, 22 Sept. 1913. In "Munch Med. Woch.", 1913, 363.
**Velden von den** — Terapéutica de la diabetes insípida. "Rheinisch Westfalische Gesell. für innere Medizin, Nerven und Kinderheilkunde", 15 Febrero 1914. In "Munch. Med. Woch.", 1914, 850.
**Velden van der** — Contribución a la acción de los extractos de hipófisis. "85 Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte in Wien". In "Wiener Klin. Woch.", 1914, 40.
**Vechsler A.** — Un caso de acromegalia. "Spitabul", 1901. In "Revue Neurol.", 1902, 922.
**Velázquez Lobo Z.** — La pituitrina en el parto. "El Siglo Médico" 1912, 501.
**Venus E.** — El tratamiento quirúrgico de los tumores de la hipófisis. "Zentr. f. die Grenzbeg. d. Med. u Chir.", 1909, Nos. 1-2, 1.
**Verde (Miguel Lima)** — Endocrinismo hipofisiario. "Thése Bahía", 1913.
**Verdozzi C.** — Glándulas a secreción interna y amamantamiento. "Societá fra i Cultori delle Scienze med. e natur. di Roma", seduta del 17 Febbraio 1914. "Arch. di Farm. e Scienze affini", 1914.
**Verdun y Claude** — (Ver Claude y Verdun).
**Verga** — Un caso singular de prosopectasia. "Rend. R. Istituto Lombardo di Scienze e Lettere", 1864.
**Verga G.** — La patología quirúrgica de la hipófisis. "Libr. internaz. Massei", Pavía, 1911.
**Verger H. y Soulé E.** — Sobre la técnica de la destrucción electrolítica de la hipófisis en el perro. "C. R. de la Soc. de Biolog.", 1908, LXIV, 301.
**Vernesco y Zwillinger** — Un caso de acromegalia doble catarata y diabetes. "Riv. Stüntelor Medical" (rumana), 1906, Nos. 5-6. In "Revue Neurol.", 1906, 1184.
**Verocay** — (Discusión) Un caso de tumor maligno del pedúnculo hipofisiario. "Soc. de los médicos alemanes de Bohemia", 29 Nov. 1911, Diciembre 1911, XXXVI, N.º 50, 156. In "Münch. Med. Woch.", 1912, 506.
**Vershinin N. V.** — Sobre antagonismo y sinergia de ardenalina y pituitrina. "Publications of the Imp. University", Tomsk, 1916, LXIV. In "Physiol Abstracts", Junio 1917. II, 3, 187.
**Verstraetten** — La acromegalia. Rev. de Med.", 1889, 377 y 493.
**Verziloff** — Acromegalia. "Soc. de Neurol. et de Psychiatrie de Moscou", 6 Agosto 1900. "Vracht", 1900, 1529 an in 'Revue Neurol.", 1901, 949.
**Vesalio** — De corporis humani fabrica. Basil, 1555, XI, libr. VII .
**Vieira Marcondes** — Metrorrexias provocadas por el empleo indebido de la pituitrina. "Annaes Paulistas de Medic. e Cirugía", Abril 1916, VI, 4, 84.
**Vieussens** — Nevrographia universalis. "Lugdini", 1685, IX, LI. 5.
**Vignes Henri** — El extracto hipofisiario en la práctica obstétrica. "Journ. des Praticiens", 29 Abril 1916.
**Vigouroux y Klippel** — (Ver Klippel y Vigouroux).
**Vigouroux y Delmas** — Infantilismo. "Buli. de la Soc. Anatomique", Noviembre 1906, 686. "Nouvelle Iconogr. de la Salpetriére", 1907, 238.
**Viguier G.** — Modificaciones de la hipófisis después de la tiroidectomía en un lagarto. (Uromastix acanthinurus). "C. R. Soc. de Biolog.", 1911, 222.
**Viguier Gastón** — Contribución al estudio de las correlaciones histológicas entre la tiróides, las paratiróides y la hipófisis. "Tesis de Argel", 1911.
**Vincent** — (Ver Osborne y Vincent).
— (Ver Schafer y Vincent).
— (Ver Delille y Vincent).
**Vincent Swale** — Contestación a W. Blair Bell. "British Med. Journ.", 1910, 350.
**Vincent y Sheen** — Efectos de los extractos animales. "Journ. of Physiol.", 1904, 242.
**Vincent** — Secreción interna. "Ed. London", 1912.
**Viola y Pisenti** — (Ver Pisenti y Viola).
**Virchoubsky** — Diagnóstico y tratamiento de los tumores de la hipófisis. "Practitchesky Vratch", 1 y 8 Enero 1912. XI, Nos. 1-2.
**Virchow** — Investigaciones sobre el desarrollo de la base del craneo. "Berlín", 1857.
**Virchow R.** — Un caso y un esqueleto de acromegalia. "Berlin Klin. Wochenschr.", 1889, 81.
**Viscontini** — Infantilismo y sindrome de Frohlich en un tumor de la hipófisis. "Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche", 26 Julio 1914, XXXV, N.º 89.
**Viton J. J.** — A propósito de un caso de acromegalia. "Rev. de la Soc. Médica Argentina", 1907 ,XV, 200.
**Vivanco Eliseo F.** — El principio activo infundibular de Houssay en el trabajo del parto "Tesis de Córdoba", 1912.
**Vlaieff** — Modificación morfológica de la sangre en la acromegalia y su modificación biológica. "Vatchebnaia Gazeta", Setiembre 1906; an in "Presse Médicale", 10 Abril 1907, 232.
**Vockler** — Demostración de un tumor de la hipófisis. "Deutsche Gesellsch. f. Chir.", 1910; in "Eiselsberg, Arch. f. Klin. Chirur.", 100.
**Vogel M.** — El pigmento del lóbulo posterior de la hipófisis humana. "Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.", 1912, XI, 166; in "Munch Med. Woch.", 1912, 2417.
**Vogelsberger** — Sobre tratamiento del útero según Bayer en unión con pituitrina como método de producción del parto anticipado. "Med. Klin.", 1913, N.º 16; in "Z. f. Gyn.", 1913, N.º 19, 755.
**Vogelsberger E.** — Sobre la producción del parto anticipado por galvanización unida a la Pituitrina. "Zentr. f. Gynak", 1913, N.º 27, 1017.
**Vogt E.** — Experiencias obstétricas con pituitrina. "Munch Med. Woch.", 1911, N.º 51.
**Vogt** — Pituitrina en el puerperio. In "Zentr. fur Gynak." 1914, N.º 2, 94 y N.º 21, 784.
**Vogt E.** — Indicaciones y contraindicaciones para el empleo de los preparados hipofisiarios en obstetricía. "Zentr. f. Gynak", 1915, N.º 20, 345.
**Vohsen** — Tumor de la hipófisis extirpado por vía nasal. "Soc. de Medic .de Francfort sobre Mein", 6 Marzo 1911; anal. in "Munch Mediz. Woch.", 9 Mayo 1911, LVIII, N.º 19. 1047-1048.
**Voigt B.** — Experimentos obstétricos con Pituitrina. "Munch. Med. Woch.", Diciembre 1911, N.º 51.
**Voigt J.** — Sobre la acción de la Pituitrina y su empleo en obstetricía. "Zentr. f. Gynak", 1912, N.º 43, 1146.
**Voigts** — Experiencias sobre la acción de la pituitirna en la clínica y policlínica. "Deut. Med. Woch.", 1911, año 37, 2286, N.º 49.
**Voll** — Tratamiento por Pituitrina. "Munch. Med. Woch.", 1912 ,N.º 38, 2050.
**Voorhees Wilson** — Cirujía de la hipófisis con especial referencia al método endonasal de Hirsch. "Med. Record (N. Y.)", 17 Agosto 1912, XXXII, N.º 7.
**Voorhees Wilson** — Nuevas luces sobre la hipófisis cerebri. "The Laryngoscope" (St. Louis), Agosto 1912, XXII.
**Vorschütz** — Contribución radiológica y clínica al estudio de la acromegalia. "Deutsche Zeitschr. fur Chirurgie", 1908, XCIV.
**Vries de** — Acromegalia. "Asoc. por el adelanto de las Cienc. Natur. y médico quirúrgicas de Amsterdam", 21 Febrero 1912. "Nederlansch Tijdschrift voor Geneskunde", 12 Octubre 1912, II, N. 15.
**Vries de** — Atrofía de la silla turca en sus relaciones con el diagnóstico de los tumores

de la hipófisis. "Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde", 2 Noviembre 1912, II, N.º 18.

**Vysin** — Un caso de acromegalia. "Soc. de Med. de Praga. Sección de Med.", 24 Julio 1912. "Casopis lekaruv Ceskych", 1912.

**Wachtel H.** — Acromegalia crónica sin síntomas oculares. "Gesellsch. fur innere Mediz. und Kinderheilkunde", 28 Mayo 1914; in "Munch Med. Woch.", 1914, 1317.

**Waddell W.** — Notas clínicas sobre un caso de tumor del cuerpo pituitario. "The Lancet", 22 Abril 1893, N.º 3634, 921.

**Waddell J. A.** — Farmacología del útrero masculino. "Journ. Pharm. y Exper. Ther." (Balt.) 1916, IX, 171.

**Waddell J. A.** — Efecto del extracto pituitario sobre el exófago de la rana. "Amer. Journ. Phys.", 1916, XLI, 529-534; in "Phys. Abstracts", Diciembre 1916, I, N.º 9, 428.

**Waddell J. A.** — Farmacología de la vagina. "Journ. Pharm. and. Exper. Therap.", 1917, IX, N.º 7.

**Waddell J. A.** — Alipina, encaína, holocaína, novocaína, estovaiína y vejiga. "Journ. Pharm. Exp. Therap.", 1917, X, 243; in "Physiol. Abstracts.", 18 Febrero 1917, II, N.º 11, 690.

**Wadsworth** — Un caso de mixedema con atrofía del nervio óptico. "Boston Medical and Surg. Journal" ,Enero 1888.

**Wagemann** — Keratitis parenquimatosa doble luetica en paciente de 20 años con distrofía adiposo-genital. "Munch. Med. Woch.", 1908, N.º 21.

**Wagner** — Tuberculosis de la hipófisis ."Arch .f. Helkunde", 1862.

**Wagner G. A.** — Peligros de los extractos de la hipófisis. "85 Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte", 23 Setiembre 1913; in "Munch. Med. Woch", 1913, 2308.

**Waitzerfelder E.** — Trasplante hipofisiario en un caso de distrofía adiposo-genital congénita. "New. York Medic. Journ." 1915, N.º 21; in "Pathológica", Enero 1915, VII 148, 458.

**Waldeyer** — Canal craneofaríngeo. "Zeitschr. f. Etnologie" ,1904, f. 6.

**Waldeyer W.** — Observaciones sobre canales de la base y algunas otras particularidades del cuerpo del hueso basilar. "Intern. Monatschr. fur Anat. u. Phys." 1904.

**Waldo** — Caso de acromegalia. "British Med. Journ.", 1890, I, 662.

**Waldsmidt** — Contribución a la antomía del sistema nervioso y de los órganos olfactivos de Polipterus. "Anat. Anzeiger", 1887, XI, 308.

**Walton y Cheney** — Tumor del cuerpo pituitario. "The Journ. of nervous and mental Diseases", 1889, 490; in "Rev. Neur.", 1900, 948.

**Wanker** — Conocimiento del puente de la base del craneo. "Diss. Gottingen", 1900.

**Ward** — Caso de amaurosis producido por ensanchamiento del cuerpo pituitario. "The London Med. Preposit." Setiembre 1823.

**Warda** — Sobre la acromegalia. "Deutsch. Zeitschr. f. Nerv.", 2 Julio 1901, XIX, 358; in "Revue Neurol.", 1901, 696.

**Warren L. F. y Tilnery F.** — Tumor pineal con invasión del cerebro medio, tálamo, hipotálamo y cuerpo pituitario. "Journ. Nerv. y Mental Dis." (N. Y.), 1916, XIV, 74.

**Warthin A. S.** — Lipoides del hígado en dos casos de hipopituitarismo. "Journ. Lab. and Clin. Med."St. Louis, 1916, II, 73-93; in "Phys. Abstracts", Febrero 1917, I, N.º 11, 538.

**Wassing y Bauer** — (Ver Bauer y Wassing).

**Wassing H.** — Sobre las vías de excreción de la hipófisis. "Wiener Klin. Woch.", 31 Julio 1913, XXVI, N.º 31, 1270.

**Watanabe W. K. y Crawford A. C.** — ¿Contiene la glándula pituitaria epinefrina o un compuesto semejante? "Journ. and Exper. Ther." (Balt.), 1916, VIII, 75.

**Watanabe C. K.** — Estudio sobre diastasas animales. "Amer. Juorn. of Physiology", 1917, XLV, N. 1, 31.

**Waterman y Taylor** — (Ver Taylor y Watermann).

**Watson A. y Paton N.** — (Ver Paton y Watson).

**Watson B. P.** — Extracto hipofisiario en la práctica obstétrica. "Zentr. f. Gynak", 1915, 4, 64.

**Watson Wemyss** — Acromegalia. Mixedema. "Edinburg Medical Journal", Julio 1912, IX, 1, 66.

**Waucomont** — El extracto hipofisiario (pituitrina); su acción general; las razones de su empleo en cirujia y en obstetricía. "Le Scalpel et Liége Medical", 21 Enero 1912, LXIV, N.º 30.

**Weber A.** — Observaciones sobre las primeras fases del desarrollo de la hipófisis en los queirópteros. "Bibliogr. Anat.", 1898.

**Weber F. P. y Schmidt H.** — Un caso de diabetes insípida con peculiares hallazgos de necrosia en el lóbulo posterior del cuerpo pituitario. "Amer. Journ. Med. Sc." (Phila), 1916, CLII, 829; in "Endocrinonology", I, N.º 4.

**Weed L. H. y Cushing H. y Jacobsón** — (Ver Cushing H., Weed L. H. y Jacobson).

**Weed L. H., Cushing H. y Jacobson** — Ulteriores estudios sobre el rol de la hipófisis en el metabolismo de los hidrocarbonados. El control anatómico de la glándula pituitaria. "Amer. Journ. of. Phys.", 1913, XXXI. "Johns Hopkins Hosp. Bull.", Febrero 1913, XXIV, N.º 264, 40.

**Weed L. H. y Cushing H.** — Estudios sobre el líquido cerebro espinal, VIII. Efecto del extracto pituitario sobre su secreción (corroidorrea). "The Amer. Journ. of Phys.", Enero 1915, XXXVI, N.º 2.

**Weichselbaum A.** — Neoplasias de la hipófisis. "Virchow's Archiv", 1879, LXXV, 446.

**Weicksel J.** — Sobre distrofía adiposo-genital. "Munch. Mediz. Woch.", 1914, N. 22, 1227.

**Weidler W. B.** — Acromegalia con grado extremo de exoftalmia. "Bost .Med. and Surg. Journ.", 1916, CLXXIV, 506; in "Endocrinology", I, N.º 4.

**Weigert** — Contribución al estudio de los tumores (gomosos) de la hipófisis. "Wirchow's Archiv", 1875, LXV, 223.

**Weil** — (Ver Boye y Weil).

„ — (Ver Komgshoffer y Wiel).

**Weil E. y Boye G.** — Acción de los lóbulos de la hipófisis sobre la coagulación. "C. R. de Biol.", 1909, 428. "Soc. Med. des Hóp.", 22 Octubre 1909.

**Weil P. E.** — A propósito de la comunicación de Rist: "Tratamiento de las hemóptisis por el extracto de lóbulo posterior de hipófisis por vía venosa". "Soc. Med. des Hopitaux", 18 Abril 1913, 783.

**Weintraud W.** — Diabetes. "Deutsche Klinik Leyden Klemperer", 1909, XII, 193.

**Weiss O.** — Nuevo tratamiento del asma. "Deut. Med. Woch.", 19 Setiembre 1912, 1789.

**Weiss Kurt** (Tubingen) — Hipofisocromo en el raquitismo. "Therap. Monats." 1913, 7, 490; in "Munch. Med. Woch.", 1913, 1863.

**Wells G.** — La presencia de iodo en la glándula pituitaria humana. "Journ. of. Biolog. Chemistry", 1910, VII, 259-261.

**Wenezei T.** — Hebosteotomía y cuatro casos de operación cesárea. "Bericht. aus gynak. Gesell. in Z. f. Gynak", 1912, N.º 31, 1029.

**Werner L.** — Afecciones del cuerpo pituitario sin acromegalia. "Lancet", 1912. 1410.

**Werschinin (Tomsk)** — Sobre la acción cardíaca de la pituitrina. "Pfluger's Archiv", 1913, CLV, 1.

**Werschinin U. V.** — Sobre antagonismo y sinergía de la adrenalina y pituitrina. "Publi-

cations of Imperial University (Tomsk) 1916, LXIV; in "Phys. Abstracts", 1916, IV, 187.
**Wersiloff** — Un caso de acromegalia. Ref. "Neurol. Centr.", 1902.
**Wertenbaker W.** — Rotura expontánea del útero consecutiva a la administración de solución pituitaria. "Journ. of Amer. Med. Ass.", 1917, N.º 22, 1612.
**West y Montgomery** — (Ver Montgomery y West).
**West** — Extirpación de la hipófisis desde el punto de vista del rinologo. "Journ. of. Am. Ass.", 2 Abril 1910, 1132.
**West** — La cirujía de la hipófisis desde el punto de vista de los rinologos. "Arch. f. Laryng. u. Rhinol.", 1910, XXIII, fsc. 2.
**Westphal** — Dos casos de sífilis del cerebro. "Zeitschr. f. Pychiatrie" XX.
**Weygandt** — Caso de obesidad hipofisiaria. "Munch. Med. Woch.", 1912, N.º 5, 284.
**Weygandt** — Tres formas de pertubaciones de origen hipofisiario. "Soc. de Medic. de Hamburgo", 21 Mayo 1912; in "Deut. Med. Woch.", 17 Octubre 1912, XXXVIII, N. 42. In "Munch. Med. Woch."1912, 1299.
**Weymeersch** — La pituitrina considerada como agente ocitócico y hemostático. "Journ. Med. de Bruxelles", Abril 1912.
**Wheelon, Berfeld y Loyellett** — (Ver Berfeld).
**Whipple G. H. y Christman P. W.** — Influencia de las glándulas endócrinas sobre las funciones del hígado. "Journ. of Exp. Med.", 1914, XX, N.º 3.
**White Carr** — Acromegalia. "Edinb. Med. Journ.", 1889.
**White** — Un caso de acromegalia. "The Lancet", 25 Marzo 1893, N. 3630, 642.
**White E. B. y Scholberg H. A.** — Neoformaciones pituitarias y suprarrenales en un caso de lusanía. "Journ. Ment. Sc.", 1911, LVII, 18-28.
**Wibchoubsky A. M.** — Diagnóstico y tratamiento de los tumores de la hipófisis. "Médidico Práctico" (ruso), Nos. 1-2, 1912; in "Revue Neurol.", 1913, 1, 78.
**Widal** — Sobre un caso de acromegalia con glucosuria considerable. "Journ. de Med. et de Chir. pratiques", 10 Diciembre 1905; in "Revue Neurol.", 1906, 420.
**Widal y Boidin** — Presentación de un acromegálico gigante. "Bulletins et memoires de la Soc. Med. des Hópitaux de París", 1905, 740-747.
**Widal, Roy y Froin** — Un caso de acromegalia sin hipertrofía del cuerpo pituitario con formación quística en la glándula. "Revue de Medecine", 1906, N. 4, 313-328; in "Revue Neurol.", 1906, 662.
**Wiechowski W.** — Sobre la influencia experimental del estado de la contracción de los vasos intracraneanos. "Arch. f. Anat. u Phys.", 1905, 52.
**Wiedersheim R.** — Elementos de anatomía comparada de los vertebrados. "Jena", 1896.
**Wiedersheim** — Sobre la hipófisis cerebral. "Verein Freiburger Aerzte" 24 Enero 1913. In "Munch. Med. Woch.", 1913, 782.
**Wiggers C. J.** — Investigaciones fisiológicas en el tratamiento de la hemoptisis. "The Arch. of internal. Medicine", 1911, VIII, 17-38.
**Wiggers C. D.** — Fisiología de la glándula pituitaria y acción de sus extractos. "Amer. Journ. of the Medic. Sciences", Abril 1911, CXLI, N.º 4, 502; in "Semana Médica", Agosto 24 de 1911; id. "R. Neurol.".
**Wilborts y Lévi L.** — (Ver Lévi L. y Wilborts).
**Wilcox W. H.** — Caso de acromegalia. "Proceed. of the Royal Soc. of. Med. of London", 1913, VI, N. 7; "Sect. Neur. and Opht.", 29.
**Wilder R. M., Woodyatt y Sansum** — (Ver Woodyatt ,etc.).
**Wilder R. M. y Sansum W. D.** — Tolerancia a la glucosa en la salud y la enfermedad. "Arch. Int. Med.", Febrero 1917, 311; in "The Journ Amer. Med. Ass.", 1917, LXVIII, N.º 11.
**Wildholz H.** — Un caso de anorquidia congénita. "Cor. Bl. f. Schweiz. Aerzt. Basel", 1917, XLVII, 1307; in "Endocrinol.", 1918, II, N.º 1, 68.
**Wilks** — Tumor de la pituitaria sin acromegalia. "Brain", 1892.
**Willebrand** — Sobre el tratamiento de las pertubaciones circulatorias en la difteria por medio de la pituitrina. "Finska lakaresallskapest Landlinger", 1912, 54, 776; in "Zentr. f. d. ges. inn. Med.", 1912, III, 132; in "Creutsfeld".
**Willette L.** — Dos observaciones de inyecciones de pituitrina durante el trabajo. "Soc. d'Obstetr. et de Gynécoolgie" de París, 10 Febrero 1913. "Presse Médicale", 19 Febrero 1913 N.º 15, 143.
**William** — Un caso de tumor del cuerpo pituitario. "Lancet" 1911, II.
**Williams** — Extracto pituitario y algunos de sus efectos. "British Medic. Journ.", 12 Marzo 1910, 724.
**Williams y Dunlop** — Sindrome adiposo hipofisiario de Lannois con accesos de narcolepsia sin síntomas genitourinarios (nota preliminar); "The Journ. of the Amer. Medic. Assoc.", 13 Enero 1912, LVIII, N.º 2.
**Williams E. Cecil** — Lesiones de la hipófisis. Hiperactividad del lóbulo anterior combinado a la insuficiencia del lóbulo posteror. "Proceed. of the Royal Soc. of Med. of London" 1913, VI, N.º 7; "Neurol. and Opht." 32.
**Wlliams T. A.** — Sindrome pituitario, adiposis narcoléptica mejorada por la radioterapia. "Bulletin Medical de Quebec", 1911, 55; in "Revue Neurol.", 1912, 1, 705.
**Williams T. A.** — Sindrome pituitario. Adiposis narcoleptica mejorada por la raditerapia. "Congrés des Medicins aliénistes et des Neurologistes, etc. d'Amiens", 1-8 Agosto 1911; "The Journ. of Nerv. and Mental Diseases", 1912, 131; "Revue Neurol.", 1911, 2, 276.
**Williams T. A.** — Patogenia de algunos estados confusionales. "Intern. clinics." (Phila.), Setiembre 26, 1916, LI, 173.
**Williams T. A.** — Neurastenía endócrina. "Medic. Record", 1917, XCI, N.º 15, 623.
**Williams J. R.** — Diabetes insípida. Estudio metabólico del efecto de la medicación hipofisiaria. "Endocrinology" 1917, I, 3, 312.
**Wilige** — Mixedema y tumor hipofisiario. "Soc. de Medic. de Halle-oder Saale", 6 Julio 1910. "Munch. Mediz. Woch.", 27 Diciembre 1910, LVII, N.º 52.
**Willis** — Cerebri anatome, cu accesit nervorum descripto et usus. "Amstelodami", 1666 cap. XII, 107.
**Wilson y Collier** — (Ver Collier y Wilson).
**Windle C. A. y Cunningham, etc.** — (Ver Cunningham, etc.).
**Winkler** — Hipófisis, sindrome adiposo-genital y acromegalia. "Nederlandsch Tydscrift voor Genesskunde", 31 Agosto 1912, II, N. 9.
**Witmer Ferrec** — Un caso de acromegalia. "Philadelphia Neurolog. Society", 25 Octubre 1898. "Journ. of nervous and mental disease", 1898, 40; in "Revue Neurol." 1899, 372.
**Witt de, Steten y Rosenbloom** — Estudios clínicos y metabólicos de un caso de hipopituitarismo debído a quiste de la hipófisis de tipo Lorain (llamado tipo Frohlich o distrofía adiposo-genital de Bartels. "The Amer. Journ. of Medic. Sciences", (Phila. y New York), Noviembre 1913, CXLVI, N.º 5.
**Wite H.** — Analgesia espinal y extracto pituitario para parto con forceps durante una neumomía aguda. "Brit. Med. Journ.", 1910, 1.ª parte, 1282.
**Witte** — Contribución a la sintomalogía y a la antomía patológica de la acromegalia. "Archiv fur Psychiatrie", 1911, XLVIII, 256; in "Revue Neurol.", 1912, 1, 97.
**Witting A.** — Un caso de acromegalia. "La Clínica Moderna", 1900, N.º 42, 331; in "Revue Neuroolgique", 1901, 312.
**Wolf** — Contribución a la patología de la hipófisis. "Ziegler's Beitrage", 1893, XIII.
**Wolf** — Histología de la hipófisis del cerebro normal y paralítico, "Verhandlung der physik. med. Gesell. Würzburg", 1893.

**Wolf y Sachs** — Metabolismo después de la hipofisectomía. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1910, VIII, 36.
**Wolff** — Sobre un caso de sarcoma de la hipófisis en el caballo. "Arch. f. Tierheilk", 1906, 32, 363.
**Wood C. E.** — Goma del cuerpo pituitario. "The Journ. of Amer. Med. Assoc.", 1909, I, 700; in "Rev. Neurol.", 1910, 221.
**Woods Hutchinson** — La glándula pituitaria considerada como factor de la acromegalia y del gigantismo. "New York Med. Journ.", 1898 y 1900, LXVII.
**Wolfsonlin G. y Marcuse E.** — Neurofribromatosis y acromegalia. "Berliner Klin. Woch." 1912, N.º 23, 1088; in "Revue Neurol.", 1912, 1, 817.
**Wondyatt R. T Sansum W. D. y Wilder, R. M.** — Tolerancia para azucarar en las afecciones hipofisiarias. "The Journ. Amer. Med. Ass.", 11 Diciembre 1915, 2067; in "The Juorn. Amer. Med. Assoc.", 1917, LXVIII, N.º 11, 853.
**Woolcombe** — Un caso de Psammoma de Virchow del cuerpo pituitario. "British Med. Journ.", Junio, 1896.
**Worcester W.** — Caso de acromegalia con tumor del cuerpo pituitario en la autopsia. "Boston Med. and Surg. Journal", 23 Abril 1896.
**Wray G. G.** — Tratamiento del shock postoperatorio por extractos pituitarios. "British Med. Journ.", 1909, 1745; anal in "Journ. de Chir.".
**Wulzen R.** — El lóbulo anterior de la pituitaria en su relación con el crecimiento de las aves. "Amer. Journ. of Phys.", 1914, Mayo 1, XXXIV, N.º 2, 127.
**Wulzen R.** — La glándula pituitaria, su efecto sobre el crecimiento y la división de los gusanos planarios. "The Journ. of Biol. Chemistry", Julio 1916, XXV, N.º 3, 625.
**Wurmbraud G.** — Investigaciones histológicas en tres casos operados de acromegalia con tumor hipofisiario. "Ziegler's Beitrage", 1910, XLVII, N.º 1, 187.

**Young Alexander Waugh** — Los movimientos del intestino aislado delgado y la acción de varias drogas y extractos sobre el mismo. "Quartely Journ. of Experim. Physiol.", 1915, VIII, N.º 4, 347.

**Zaccarini** — Sobre la anatomía patológica de la hipófisis cerebral. "Soc. di Medicina di Parma", 16 Febrero 1912; "La Clinica Chirurgica", 30 Junio 1912, XX, N.º 6.
**Zaccarini** — Anatomía patológica de la hipófisis. "Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche", 1912, II, N.º 62, 702.
**Zakrenski y Antechi** — (Ver Antechi y Zakrenski).
**Zalplacta y Parhon** — (Ver Parhon y Zalplacta).
**Zalla** — Anatomía patológica de la tiroides y de la hipófisis en algunas enfermedades mentales y nerviosas. "L'Encephale", 10 Octubre 1909, año IV, N.º 10, 286-300.
**Zander** — Sobre el sitio y las dimensiones del quiasma óptico y su significado para el diagnóstico de los tumores de la hipófisis. "Deut. Med. Woch.", (Vereins Beilage), 1897, N.º 3.
**Zani y Del Lago** — Infantilismo por tumor de la hipófisis. "Riv. Veneta di Scienze Med.", 1912, LVII, 8.
**Zani D. y Del Lago G.** — Infantilismo por tumor de la hipófisis. "Annali di Ottaimologia", 1912, Nos. 5-6-7, 480.
**Zárate E.** — Contribución al estudio clínico y terapéutico del aborto expontáneo y criminal. "La Semana Médica", 17 Diciembre 1912, N.º 42, 755.
**Zenker A.** — Enorme formación quística en el cerebro, de origen hipofisiario. "Virchow's Archiv', XII.
**Zenoni G.** — Granuloma tuberculoso de la hipófisis. "VIII reunione della Soc. Ital. di Pat.", Pisa, 25-27 Marzo 1913; "Pathologica", 1.º Mayo 1913, 269.
**Zesas** — El balance de la cirujía de la hipófisis. "Sammlung Klinischer Vortrage", 1914. N.º 700.
**Zimmetzki** — Modificación de la sangre en los acromegálicos. "Roussky Vratch", 1909, N.º 33; in "Arch. maladies du coeur", 1909, 729.
**Zinsser, Schafer, Holbauer, Helmann, Mackenrodt, Sadewasser, Grafenberg, Strassmann** — Ver Hombauer, etc.).
**Zollner** — Sobre un caso de tumor hipofisiario. "Neurol. Zentralbl.", 1907, XXVI, 1143.
**Zollner** — Un caso de tumor de la base del craneo originario de la hipófisis. "Tesis de Estrasburgo", Julio 1908, "Archiv f. Psychiatrie", 1908, XLIV, 815. "Revue Neurol.", 1908, 1100.
**Zuckermann** — Sobre un osteolipoma del tuber cinereum. "Virchow's Archiv", 5 Enero 1910, CCII, f. 1.
**Zueblin E.** — Tratamiento del asma por inyecciones de Pituitrina y Adrenalina. "Medical Record", 3 Marzo 1917, XCI, N. 9.
**Zullig** — Ruptura del útero durante el uso de la Pituitrina, "Munch. Med. Woch.", 1915, N. 22, 743.
**Zuloaga Pedro** — Los extractos hipofisiarios en obstetricia. "La Clínica Castellana", Noviembre 1912, V, 5, 297.
**Zuloaga P.** — Un caso de inercia uterina tratado con éxito sorprendente con extracto hipofisiario. "La Clínica Castellana", Enero 1912; in "Argentina Médica", 9 Marzo 1912, año X, N.º 10, 174.
**Zuloaga P.** — La Medicación hipofisiaria. "Disc. leído en la Real Acad. de Medic. y Cirujía de Valladolid para su recepción de académico el 13 de Abril 1913. Contestación por Félix Domenech Moreno de Monroy, Cuesta edit. Valladolid, Macías Picavea", 38 y 40.
**Zuloaga P.** — Nuevos datos para el empleo de la pituitrina en Obstetricía. "La Clínica Castellana", Octubre 1913, 221.
**Zuloaga Mañueco P.** — Noticia de interés acerca del empleo de la Pituitrina en Obstetricía. "La Clínica Castellana", Noviembre 1914, 396.
**Zuloaga Mañueco Pedro** — Los progresos de la Obstetricía en el año 1914. "Los Progresos de la Clínica", Abril 1915.
**Zwillinger y Vernesco** — (Ver Vernesco y Zwillinger).

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE